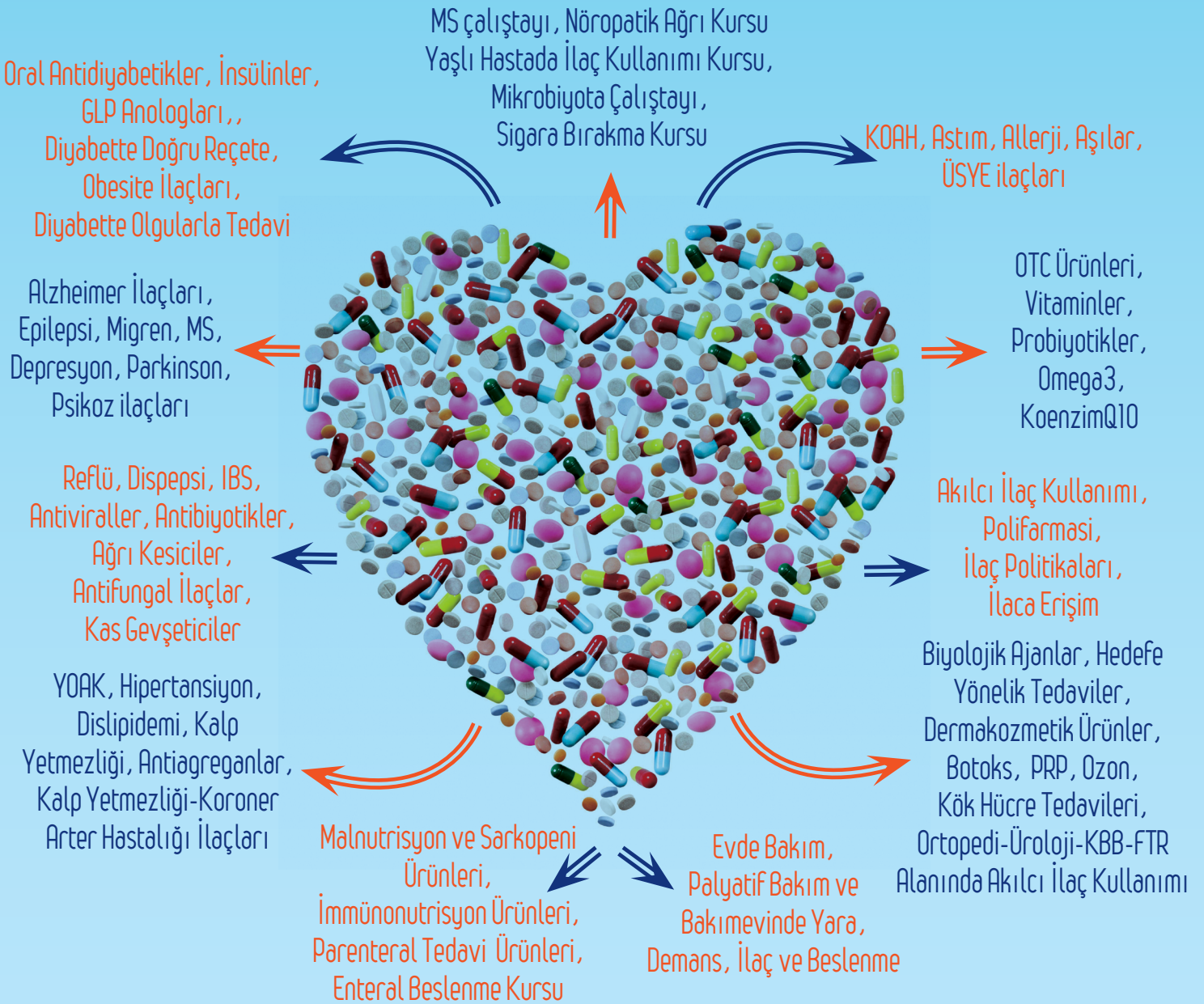




# 5. İlaç ve Tedavi Kongresi & 1. Uluslararası İlaç ve Tedavi Kongresi “Akılcı İlaç Kullanımı”

2 - 6 Ekim 2019

Concorde Luxury Resort, Bafra, KKTC



# ELEKTRONİK KİTAP

# İÇİNDEKİLER

<b>BİLİMSEL PROGRAM</b>	<b>7</b>
<b>KONUŞMA METİNLERİ</b>	<b>20</b>
SARKOPENİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN ÜRÜNLER RANA TUNA DOĞRUL	21
ANTIDEPRESSANT MEDICATIONS SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS (SSRIS) BİRKAN İLHAN	23
İLAÇ VE PANKREAS YASEMİN GÖKDEN	28
PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ YAN ETKİLERİ DENİZ ÖĞÜTMEN KOÇ	36
ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) AGENTS FOR TREATMENT OF RETİNOPATHY OF PREMATURITY FEYZA ÇALIŞ KARANFİL	48
NEW HOPE IN HEART FAILURE: ANGIOTENSİN RECEPTOR- NEPRISILLİN INHIBITORS MUSTAFA KARANFİL	51
ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR OLGUN DENİZ	54
HİPOTROİDİZİM TEDAVİSİNDE İLAÇLAR NELERE DİKKAT EDELİM? ÖZKAN VARAN	57
NÖROPATİK AĞRI MERT EŞME	58
SİGARA BIRAKMA TEDAVİSİNDE FARMAKOLOJİK AJANLAR DİDEM GÖRGÜN	64
OLGULARLA YATAK YARASINDA BESLENME ÜRÜNÜ SEÇİMİ HACER DOĞAN VARAN	71
TERİPARATİD ÇAĞATAY ÇAVUŞOĞLU	73
DENOSUMAB FUNDA YILDIRIM	77
BİR OLGU İLE OSTEOPOROZDA ZOLEDRONİK ASİT KULLANIMI AYŞE ŞENDUR	80
VAKALARLA REÇETEDEN İLAÇ SEÇİMİ PÜF NOKTALAR; MEMANTİN SUNA BÜRKÜK	83
CHOICE OF TREATMENT WITH CASES – CLINICAL TIPS HIGH ENERGY/ FIBER CONTAINING ORAL NUTRITION SUPPLEMENTS MELTEM KOCA	86
GEBELİKTE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ VE SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ TEDAVİSİ ASLIHAN ÇALIM	89
METFORMİN YAN ETKİLERİ HÜSEYİN ÇETİN	91
IMMUNOTHERAPY ADVERSE EVENTS MELİS CELAYİR	93
AĞRI KESİCİLER ABDULLAH İLHAN	102

# İÇİNDEKİLER

CHOICE OF TREATMENT WITH CASES – CLINICAL TIPS HMB AND SARCOPENIA YELDA UÇAR	111
IMMUNONUTRITION PRODUCTS İBRAHİM İLERİ	117
USE OF MORPHINE IN THE TREATMENT OF DYSPNEA IN END-STAGE PATIENTS FUNDA SEÇİK ARKIN	122
ÇOCUKLARDA GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI VE TEDAVİSİ BİROL ÖZTÜRK	125
MULTİPL SKLEROZDA ORAL TEDAVİLER MUSTAFA AÇIKGÖZ	129
KRONİK MİGREN TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLARDAN BİRİ OLAN –BOTİLİNUM TOKSİN A TEDAVİSİ ŞÜKRAN YURTOĞULLARI	137
ATRİAL FİBRİLASYON (AF) UĞUR TAŞKIN	139
DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4 İNHİBİTÖRLERİNDE KARDİYAK GÜVENLİK KADİR HARMANCI	149
DİYABETTE GÜNCEL TEDAVİLER: SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ BİLGİN BAHADIR BAŞGÖZ	156
ÇOCUKLUK ÇAĞINDA AKUT GASTROENTERİT VAKALARININ BİRİNCİ BASAMAKTA YÖNETİMİNİN ÖNEMİ EDA GÜL ŞAHİN	160
SESSİZ KLİNİKLİ BİR TIP 1 DİYABETES MELLİTUS OLGUSU ELİF HİLAL ÜNVERDİ	162
YENİ TANI ALAN BİR ÜLSERATİF KOLİT OLGUSU MERT SATILMIŞ	164
NON-SPEŞİFİK SEMPTOMLARLA AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN BİR HASTADA EBV OLGUSU MUSTAFA KUTLUHAN YURDAKONAR	167
NADİR GÖRÜLEN BİR OLGU İLE PRİMER AMENOREYE YAKLAŞIM ORHAN GÜNGÖREN	170
BİR OLGU İLE AİLE HEKİMLİĞİNE SARILIK ŞİKAYETİYLE BAŞVURAN HASTANIN KANSER TANISI ALMASI VAKASI ÖZGE MIHÇI	173
TARAMA ESNASINDA SAPTANAN ASEPTOMATİK BİR DİYABET OLGUSU MELTEM TUĞÇE AYAS	175
SENKOP AYIRICI TANISINDA BİR OLGU İLE KARDİYOVASKULER NEDENLER HİLAL AKSOY	178
BİR OLGU İLE SAĞLIK MESLEK MENSUBU OLMAYAN KİŞİLER TARAFINDAN UYGULANAN GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP UYGULAMALARI İLE İLGİLİ SORUNLAR DUYGU AYHAN BAŞER	180
DİRENÇLİ HİPERTANSİF HASTAYA GÜNCEL YAKLAŞIM BURAK AKTUĞLU	182
IDF DİYABET ATLASI EMEL SAĞLAM	183

# İÇİNDEKİLER

OBEZİTE TEDAVİSİNDE BİR YENİLİK: LİRAGLUTİD EMRE DURCAN	189
WHAT IS THE PALLIATIVE CARE? WHAT IS PALLIATIVE CARE NOT ? MELTEM UYAR	196
PALYATİF BAKIM ÜLKEMİZDE GÜNCEL DURUM, HASTA KABULÜ, TAKİBİ, ZOR KARARLAR MEHMET YÜRÜYEN	199
PALYATİF BAKIMDA AĞRI YÖNETİMİ AYŞEGÜL BİLEN	200
HİPERTANSİF STROKE OLGUSUNDA ACİL YAKLAŞIM HÜRTAN ACAR	203
PROBLEMS AND RECOMMENDED SOLUTIONS IN PALLIATIVE CARE DAILY PRACTICE PINAR TOSUN TAŞAR	205
PALYATİF BAKIM ÜNİTESİNDE ANTİBİYOTİK VE ENFEKSİYON MESELESİ MUSTAFA HAKAN YILMAZTÜRK	209
ADVERSE EFFECTS OF DRUGS USED IN MULTIPLE SCLEROSIS TUNCAY GÜNDÜZ	216
BİR OLGUYLA DİYABETTE SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ KULLANIMI GÖKÇEN ÜNAL KOCABAŞ	219
GEBELİK VE HİPOTİROİDİ SEDAT DEĞİRMENCİ	221
ROMATOLOJİDE BİYOBENZER TEDAVİLER AYŞE BAHAR KELEŞOĞLU DİNÇER	225
CURRENT APPROACHES IN THE TREATMENT OF HODGKIN LYMPHOMA MUFİDE OKAY	229
BEL AĞRISI OLAN HASTAYA YAKLAŞIM HAKAN BABAOĞLU	231
POLİFARMASİ: 5N1K BUĞRA ÖZKAN	240
METİLFENİDAT: BİLDİKLERİMİZ BİLMEDİKLERİMİZ GİZEM DURCAN	243
KURUMSAL BAKIMDA TECRÜBENİN ÖNEMİ NİL TEKİN	248
RATIONAL DRUG USE / RATIONAL USE OF MEDICINES / JUDICIOUS USE OF MEDICINES / JUDICIOUS AND APPROPRIATE USE OF MEDICINES / JUDICIOUS PRESCRIBING / JUDICIOUS PRESCRIBING AND DEPRESCRIBING MELTEM KOCA	251
DEMANS HASTALARINDA BESENME VE DESTEK TEDAVİSİ ÖZGÜL OCAK	254
TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN MEN IŞILAY TAŞKALDIRAN	256
SPONDİLOARTRİT (SPA) DERYA KAŞKARI	257
BIOLOGICAL TREATMENTS IN SPONDYLOARTHRITIS MURAT TORGUTALP	262
ADVERS RENAL EFFECTS OF ANTI-CANCER DRUGS DİLEK GİBYELİ	267

# İÇİNDEKİLER

SODYUM GLUKOZ CO-TRANSPORTER 2 (SGLT2-i) İNHİBİTÖRLERİ'NDE KARDİYOVASKÜLER GÜVENLİK SELİN AYCAN	274
PRİMER HİPERALDOSTERONİZM ALPER ÇAĞRI KARCI	280
İLERİ YAŞTA NÖROPSİKYATRİK DEĞERLENDİRME FATMA ÖZGE KAYHAN KOÇAK	284
NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI SEVDE NUR FIRAT	286
KRONİK BÖBREK HASARI OLAN HASTALARDA DİYABET TEDAVİSİ ELİF GÜVEN ÇETİN	291
HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE HANGİ KOMBİNASYON? SERTAÇ ÖZTÜRK	295
STEROİD TEDAVİSİNE DİRENÇLİ İTP TEDAVİSİ NACİYE DEMİREL	299
BİR OLGU İLE REFLÜ TEDAVİSİNDE YANLIŞLAR CEREN GÜR	304
DEFINITION OF HYPOGLYCEMIA BAŞAK ÇAKIR	307
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİDE PLATİN BAZLI REJİMLER KADİR KARIŞMAZ	311
EFFECTS AND RESULTS OF STOMACH BOTOX ÇETİN ALTUNAL	318
DELTA HEPATİTİ TEDAVİSİ OLGA METİN	324
THE BENEFITS OF USING SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF HYPERGLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES HANDE PEYNİRCİ	328
DRUG USAGE ACCORDING TO RENAL FUNCTION IN DIABETES MELLITUS BENGÜR TAŞKIRAN	329
LIRAGLUTIDE IN THE TREATMENT OF OBESITY AYÇA SERAP ERDEN	335
MEKANİK VENTİLASYON OLGU ÖRNEKLERİ MURAT ERDOĞAN	340
ANTIHYPERTENSIVE DRUGS ERCAN TÜRKMEN	345
ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA İLAÇ SEÇİMİ LEVENT KILIÇ	347
KANSERDEN KORUNMADA TARAMA YÖNTEMLERİ VE ETKİNLİĞİ EBRU KARCI	351
PREMALIGNANT LESIONS OF THE STOMACH ATILLA BULUR	356
TREATMENT IN NEUROENDOCRINE TUMORS İREM BİLGETEKİN	361

# İÇİNDEKİLER

IMMUNE RELATED ADVERSE EVENTS FATMA BUĞDAYCI BAŞAL	368
HORMONOTHERAPY OPTIONS IN METASTATIC PROSTAT CANCER TREATMENT AYŞE DEMİRCİ	371
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GYNECOMASTIA GÖNÜL VARAN KOÇ	378
IRON DEFICIENCY ANEMIA (IDA) AND ITS TREATMENT TOLGA DOĞAN	381
HEREDITARY ANGIOEDEMA (HAE) AND ITS TREATMENT ALİ SELÇUK	385
MULTİPL SKLEROZ İLAÇLARI GENEL BAKIŞ SEMRA ÖZTÜRK MUNGAN	389
TREATMENT IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE SCLEROSIS PATIENT BELGİN PETEK BALCI	396
DEMANSTA MEMANTİN KULLANIMI ESRA ACIMAN DEMİREL	398
DEMANSTA PATCH KULLANIMI GÖRKEM TUTAL GÜRSOY	402
EPILEPSİ İLAÇLARINDA YAN ETKİLER NELERDİR? TAKİP NASIL OLMALI? ULUFER ÇELEBİ	407
GEBELİKTE ANTİEPİLEPTİK TEDAVİYE GÜNCEL YAKLAŞIM H. SABİHA TÜRE	415
DIABETTE KİLO VE EGZERSİZ YÖNETİMİ PINAR ALARSLAN	416
KRONİK HEPATİT B'DE KULLANILAN İLAÇLAR VE YAN ETKİLERİ KADRI ATAY	418
TREATMENT CHOICE IN OLDER PATIENT WITH URGE INCONTINENCE HATİCE ÇALIŞKAN	426
KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİ ÖZGÜR DAĞLI	432
DİYABET İLAÇLARI: KARDİYAK KORUMA MI RİSK Mİ? ÖZLEM HALİLOĞLU	435
APPROACH TO POLYPHARMACY ALPER DÖVENTAŞ	438
BAŞAĞRISI TEDAVİSİ YAVUZ ALTUNKAYNAK	440
<b>SÖZEL BİLDİRİLER</b>	<b>446</b>
<b>POSTER BİLDİRİLER</b>	<b>649</b>
<b>YAZAR DİZİNİ</b>	<b>655</b>

# BİLİMSEL PROGRAM

2 Ekim 2019, Çarşamba

## A Salonu

**13:30-14:30 Malnütrisyon Tedavisinde Ürünler- Doğrular Yanlışlar**  
**Oturum Başkanları:** Murat Varlı, Sonay Özdemir  
Sarkopeni Tedavisinde Kullanılan Ürünler  
Rana Tuna Doğrul  
HMB ve Sarkopeni - Yelda Uçar  
İmmünonütrisyon Ürünleri - İbrahim İleri  
Bol Kalorili / Bol Lifli Malnütrisyon Ürünleri - Meltem Koca

**14:30-14:50 Kahve Molası**

**14:50-16:00 Sık Kullanılan İlaçlar-1 Paneli**  
**Oturum Başkanları:** Alper Döventaş, Birkan İlhan  
Depresyon İlaçları - Birkan İlhan  
İlaç ve Pankreas - Yasemin Gökden  
Proton Pompa İnhibitörleri Yan Etkileri - Deniz Koç  
Prematüre Retinopatisinde Anti-VEGF Ajanların Kullanımı  
Feyza Çalış Karanfil  
Kalp Yetmezliğinde Yeni Umut: Anjiotensin Reseptör- Neprisilin İnhibitörleri - Mustafa Karanfil

**16:00-16:20 Kahve Molası**

**16:20-17:20 Sık Kullanılan İlaçlar - 2 Paneli**  
**Oturum Başkanları:** İlker Taşçı, Seha Akduman  
Antihipertansif İlaçlar - Olgun Deniz  
ÜSYE İlaçları - Tuğba Turgut  
Hipotirodizm Tedavisinde İlaçlar Nelere Dikkat Edelim?  
Özkan Varan  
Nöropatik Ağrı İlaçları - Mert Eşme  
KOAİ İlaçları Genel Bakış - Seha Akduman  
Sigara Bırakma Tedavisinde Farmakolojik Ajanlar  
Didem Görgün Hattatoğlu  
Olgularla Yatak Yarasında Beslenme Ürünü Seçimi  
Hacer Doğan Varan

**17:20-17:30 Kahve Molası**

**17:30-18:30 Sözel Bildiriler (S 001 - S 008)**  
**Oturum Başkanları:** Burcu Balam Yavuz, Yelda Uçar

# BİLİMSEL PROGRAM

2 Ekim 2019, Çarşamba

## B Salonu

**13:30-14:30** **Vakalarla Reçetede İlaç Seçimi Püf Noktalar**  
**Oturum Başkanları:** Sabri Şen, Yavuz Altunkaynak  
Teriparatid - Çağatay Çavuşoğlu  
Zoledronik Asit - Ayşe Şendur  
Memantin - Suna Bürkük  
Denosumab - Funda Yıldırım

**14:30-14:50** **Kahve Molası**

**14:50-16:00** **Ders Aldığım Vakalarla Akılcı İlaç Kullanımı**  
**Oturum Başkanları:** Mert Eşme, Hülya Yıldız Bayar  
Gebelikte Subklinik Hipotroidi ve Subklinik Hipertroidi Tedavisi  
Aslıhan Çalım  
Bir Olgu ile Hipertansiyonda Diüretik Tercihi - Hüseyin Çetin  
İmmünoterapi Yan Etkilerine Yaklaşım - Melisa Celayir  
Ağrı Kesiciler - Abdullah İlhan

**16:00-16:20** **Kahve Molası**

**16:20-17:20** **Sahadan İlaç ve Tedavi Deneyimleri**  
**Oturum Başkanları:** Ekrem Orbay, İlker Taşçı  
Son Dönem Hastalarda Dispne Tedavisinde Morfin Kullanımı  
Funda Seçik Arkin  
Çocuklarda Reflü Tedavisi - Birol Öztürk  
Multipl Skleroz'da Oral Tedaviler - Mustafa Açıköz



# BİLİMSEL PROGRAM

2 Ekim 2019, Çarşamba

## C Salonu

**14:50-16:00 Slaytsız Sohbetler: İlaç Seçimi Kararlarında Pratikte Yaşanan Örnekler**

**Oturum Başkanları:** [Olgun Deniz](#), [Sonay Özdemir](#)

İskemik İnme Tedavisinde Yeni Oral Antikoagulanların İlaç Etkileşimi - [Faik İlik](#)

Diyabette Akılcı İlaç Kullanımı - [Rümeysa Selvinaz Erol](#)

Migren Tedavisi Güncel Yaklaşımlar - [Şükran Yurtoğulları](#)

Atriyal Fibrilasyon Tedavisi - [Uğur Taşkın](#)

DPP4 İnhibitörlerinde Kardiyak Güvenlik - [Kadir Harmancı](#)

Diyabette Güncel Tedaviler: SGLT-2 İnhibitörleri

[Bilgin Bahadır Başgöz](#)

**16:00-16:20**

**Kahve Molası**

**16:20-17:20 Aile Hekimliğinde İlaç Kullanımı**

**Oturum Başkanları:** [Duygu Ayhan Başer](#), [Hilal Aksoy](#)

Olgu-1 - [Eda Gül Şahin](#)

Olgu-2 - [Sümeyye Arzu Aydoğan](#)

Olgu-3 - [Elif Hilal Ünverdi](#)

Olgu-4 - [Mert Satılmış](#)

Olgu-5 - [Mustafa Kutluhan Yurdakonar](#)

Olgu-6 - [Orhan Güngören](#)

Olgu-7 - [Özge Mihçı](#)

Olgu-8 - [Meltem Tuğçe Ayas](#)

Olgu-9 - [Hilal Aksoy](#)

Olgu-10 - [Duygu Ayhan Başer](#)

**17:20-17:30**

**Kahve Molası**

**17:30-18:30 Sözel Bildiriler (S 009 - S 016)**

**Oturum Başkanları:** [Duygu Ayhan Başer](#), [Hilal Aksoy](#)

# BİLİMSEL PROGRAM

3 Ekim 2019, Perşembe

## A Salonu

09:00 -09:10	<b>Açılış</b>
09:10 -10:10	<b>Diyabet Tedavisinde İlaç Seçimi</b> <b>Oturum Başkanları:</b> İlhan Yetkin, Kerim Güler SGLT-2 İnhibitörleri Kime, Ne Zaman Hangisi? - Fettah Acıbuca DPP4 İnhibitörleri Etkinlik, Güvenlik, Farklar? - Kadriye Aydın
10:10-10:30	<b>Kahve Molası</b>
10:30-11:15	<b>Palyatif Bakımda Beslenme Desteği</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Mutlu Doğanay, Cemal Kızılarşanoğlu Palyatif Bakımda Malnütrisyon Tedavisi Enteral Beslenen Hasta Örnekleri - Cemal Kızılarşanoğlu Sarkopeni Tedavisinde Kullanılan Ürünler ve Palyatif Bakım Hasan Öztin
11:15-11:30	<b>Kahve Molası</b>
11:30-12:30	<b>Aktif Nutrisyon ve Elemental Beslenme</b> <b>Oturum Başkanı:</b> Mustafa Cankurtaran <b>Konuşmacı:</b> Mehmet Yürüyen
12:30-13:30	<b>Öğle Yemeği</b>
13:30-14:30	<b>Panel: Diyabet İnsülin</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Ekrem Orbay, Arif Yüksel Bazal ve Uzun Etkili İnsülinler - Özgür Demir IDF Diyabet Atlası - Emel Sağlam Gökmen Obezite Tedavisinde Bir Yenilik: Liraglutid - Emre Durcan
14:30-15:00	<b>Kahve Molası</b>
15:00-16:00	<b>Gastroenteroloji Paneli</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Osman Ersoy, Sevnaz Şahin PPI Kullanımında Nelere Dikkat Edelim? - Osman Ersoy İnflamatuvar Barsak Hastalığı İlaçları - Pratik Bakış Taylan Kav
16:00-16:20	<b>Kahve Molası</b>
16:20-17:20	<b>Mini Konferanslarla Sahadan Deneyimler</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Merve Hafizoğlu, Taner Aydın Renal Anemiler - Emre Hafizoğlu Tiroidit Tedavisi - Merve Hafizoğlu Klinik Pratikte Sık Karşılaşılan Elektrolit Bozuklukları Taner Aydın
17:20-17:30	<b>Kahve Molası</b>
17:30-18:30	<b>Sözel Bildiriler (S 047 - S 054)</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Cafer Balcı, Duygu Ayhan Başer

# BİLİMSEL PROGRAM

3 Ekim 2019, Perşembe

## B Salonu

09:10 -10:10	<b>İlaç Tedavi - Palyatif Bakım Derneği Ortak Paneli</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Meltem Uyar, Aygen Türkmen Palyatif Bakım Nedir, Ne Değildir? - Meltem Uyar Palyatif Bakım - Ülkemizde Güncel Durum, Hasta Kabulü, Takibi, Zor Kararlar - Mehmet Yürüyen Palyatif Bakımda Ağrı Yönetimi - Ayşegül Bilen
10:10-10:30	<b>Kahve Molası</b>
10:30-11:15	<b>Sözel Bildiriler (S 017 - S 022)</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Suna Bürkük, Yasemin Döventaş
11:15-11:30	<b>Kahve Molası</b>
11:30-12:30	<b>Sözel Bildiriler (S 023 - S 030)</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Rana Tuna Doğrul, Hilal Aksoy
12:30-13:30	<b>Öğle Yemeği</b>
13:30-14:30	<b>Palyatif Bakım Farklı Bakış Açıları</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Mehmet Yürüyen, Birkan İlhan Palyatif Bakımda Günlük Uygulamada Yaşanan Sorunlar, Çözüm Önerileri - Pınar Tosun Taşar Malnütrisyon Tedavisinde Tüple Beslenen Hasta Örnekleri Zeynel Abidin Erbeşler Antibiyotik ve İnfeksiyon Meselesi - Hakan Yılmaztürk
14:30-15:00	<b>Kahve Molası</b>
15:00-16:00	<b>Sözel Bildiriler (S 031 - S 038)</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Emre Hafızoğlu, Meltem Koca
16:00-16:20	<b>Kahve Molası</b>
16:20-17:20	<b>Sözel Bildiriler (S 039 - S 046)</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Eylem Şahin Cankurtaran, Çağatay Çavuşoğlu
17:20-17:30	<b>Kahve Molası</b>
17:30-18:30	<b>Sözel Bildiriler (S 055 - S 062)</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Rana Tuna Doğrul, Olgun Deniz

# BİLİMSEL PROGRAM

3 Ekim 2019, Perşembe

## C Salonu

**09:10 - 10:10 İlaç ve Tedavi Kararını Etkileyen Olgular**  
**Oturum Başkanları:** Gökçen Kocabaş, Armağan Varol  
Parkinson İlaçlarının Yan Etkileri - Armağan Varol  
MS İlaçlarında Yan Etkiler - Tuncay Gündüz  
Bir Olgu ile Diyabette SGLT4 İnhibitörleri Kullanımı  
Gökçen Kocabaş  
Öglisemik Diyabetik Ketoasidoz Yapan İlaçlar - Sibel Serin  
Gebelik ve Hipotiroidi - Sedat Değirmenci

10:10-10:30

Kahve Molası

10:30-11:15

**Olgularla Farklı Hastalıklarda İlaç Seçimi-1**

**Oturum Başkanları:** Hürtan Acar, Bahar Keleşoğlu Dinçer  
Dirençli Hipertansiyon - Burak Aktuğlu  
Hipertansif İnme Olgusunda Acil Yaklaşım - Hürtan Acar  
Diyabette İlaç Seçimi Olgusu - Kıymet Tuna  
Romatolojide Biyobenzer Tedaviler - Bahar Keleşoğlu Dinçer

12:30-13:30

Öğle Yemeği

13:30-14:30

**Akılcı İlaç Kullanımında Vaka Örnekleri**

**Oturum Başkanları:** Oğuz Abdullah Uyaroğlu, Yelda Uçar  
Diyabet Tedavisinde Karışım İnsülin Olgusu - Bahar Özdemir  
Tiroid İlaçlarını Kullanırken Nelere Dikkat Edelim?  
Didem Şen Özdemir  
Pnömoni Tedavisi Doğrular Yanlışlar - Oğuz Abdullah Uyaroğlu  
ARNİ Vakası Sacubutiril / Valsartan - Emrah Özdemir  
Toksik Hepatit - İsmail Demir

14:30-15:00

Kahve Molası

15:00-16:00

**İlaçları Seçerken Nelere Dikkat Ediyoruz**

**Oturum Başkanları:** Nil Tekin, Rafet Eren  
Bir Olgu ile Kronik Miyeloid Lösemide İlaç Seçimi - Rafet Eren  
Bel Ağrısı Olan Hastaya Yaklaşım - Hakan Babaoğlu  
Polifarmasi: 5N1K - Buğra Özkan  
Metilfenidat: Bildiklerimiz Bilmediklerimiz - Gizem Durcan  
Hodgkin Lenfoma: Güncel Yaklaşım - Müfide Okay

16:00-16:20

Kahve Molası

16:20-17:20

**Hastaneden Kuruma ve Eve Farklı Bakım Sistemleri**

**Oturum Başkanları:** Nil Tekin, Aynur Gökkaya  
Kurumsal Bakımda Tecrübenin Önemi - Nil Tekin  
Yatağa Bağımlı Hastada Yara Bakımı - Pemra Ünalın  
Bakımevi Açma, İşletme, Organize Etme Süreçlerinde Yolculuk  
Nasıl Oluyor? - Aynur Gökkaya  
Alzheimer Hastasının Bakımı - Gaye Öz Esmeral

# BİLİMSEL PROGRAM

4 Ekim 2019, Cuma

## A Salonu

**09:10 -10:10** **Practical Screening of Geriatric Individuals in Community: RISC Instrument and QMCI**  
**Chairs:** William Molloy , Burcu Balam Yavuz

Advantages and Implementation of RISC Instrument and QMCI  
William Molloy  
Cognitive Screening Tools: Is QMCI the Best? - Ronan Ocaoimh  
RISC Instrument, Experience and Data From Turkey  
Cafer Balcı

**10:10-10:30** **Kahve Molası**

**10:30-11:15** **Sözel Bildiriler (S 063 - S 068)**  
**Oturum Başkanları:** Duygu Ayhan Başer, Meltem Koca

**11:15-11:30** **Kahve Molası**

**11:30-12:30** **Sözel Bildiriler (S 069 - S 076)**  
**Oturum Başkanları:** Hilal Aksoy, Suna Bürkük

**12:30-13:30** **Öğle Yemeği**

**13:30-14:30** **Ülkemizde Akılcı İlaç Politikaları 2019**  
**Oturum Başkanı:** Burcu Balam Yavuz  
Akılcı İlaç Daire Başkanlığı Faaliyetleri - Mesil Aksoy  
Akılcı İlaç Kullanımı - Meltem Koca

**14:30-15:00** **Kahve Molası**

**15:00-16:00** **Romatoloji Paneli**  
**Oturum Başkanları:** Vedat Hamuryudan, Yunus Erdem  
Romatolog Olmayanlara Romatolojide Püf Noktalar  
Sedat Kiraz  
Romatolog Olmayanlar İçin Biyolojik Ajanlar - İhsan Ertenli

**16:00-16:20** **Kahve Molası**

**16:20-17:20** **Panel: Farklı Konular Farklı Bakışlar**  
**Oturum Başkanları:** Hakan Ekmekçi, Cihat Uzunköprü  
Demans Hastasında Beslenme Destek Tedavisi - Özgül Ocak  
Olgularla MS Hastasında Beslenme - Cihat Uzunköprü  
Erkek Osteoporoz Tedavisi - Işıl Taşkaldıran  
Spondiloartritler - Derya Kaşkari

# BİLİMSEL PROGRAM

4 Ekim 2019, Cuma

B Salonu

09:10 -10:10

**Farklı Alanlar**

**Oturum Başkanları:** Kemal Ağbaht, Cemile Özsürekcı  
Demansta Fiks Kombin Preperatları - Cemile Özsürekcı  
Spondiloartrit ve Biyolojik Ajanlar - Murat Torgutalp  
Anti-Kanser İlaç İlişkili Nefrotoksisite - Dilek Gıbyeli  
Sodyum Glukoz Co-Transporter 2 (SGLT-2) İnhibitörlerinde  
Kardiyovasküler Güvenlik - Selin Aycan  
Primer Hiperaldosteronizm - Alper Çağrı Karcı

10:10-10:30

**Kahve Molası**

10:30-11:15

**Olgularla Dahili Branşlarda Akılcı İlaç Kullanımı**

**Oturum Başkanları:** Pınar Karakaya, Uzdan Uz  
İleri Yaşta Nöropsikiyatrik Değerlendirme - Özge Kayhan Koçak  
Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Tedavi Seçenekleri  
Sevdenur Fırat  
Kronik Böbrek Hastalığında Diyabet Tedavisi - Elif Güven Çetin  
Karaciğer Enzimlerinin Yorumlanması - Nurten Küçükmetin

11:15-11:30

**Kahve Molası**

11:30-12:30

**Olgularla Dahili Branşlarda İlaç ve Tedavi Seçimi**

**Oturum Başkanları:** Selçuk Yalçın, Lezzan Keskin  
Diyabet Okullarının Tanı ve Tedaviye Etkileri - Lezzan Keskin  
Hipertansiyon Tedavisinde Hangi Kombinasyon? - Sertaç Öztürk  
Olgu ile Diyabette Uzun Etkili İnsülin Kullanımı - Özgür Er  
Bir Vaka ile Steroid Tedavisine Dirençli ITP Tedavisi  
Naciye Demirel

12:30-13:30

**Öğle Yemeği**

13:30-14:30

**İlaçlara Farklı Disiplinlerle Birlikte Bakış Paneli**

**Oturum Başkanları:** Alper Döventaş, Kadir Karışmaz  
Bir Olgu ile Reflü Tedavisinde Yanlışlar - Ceren Gür  
Diyabette Bazal Bolus Tedaviler - Deniz Bayram  
Hipoglisemiye Yaklaşım - Başak Çakır  
Bir Olgu ile B12 Eksikliği - Kadir Karışmaz

14:30-15:00

**Kahve Molası**

15:00-16:00

**Malnütrisyon Paneli**

**Oturum Başkanları:** Osman Abbasoğlu, Murat Varlı  
Hastane Nutrisyon Ekipleri, Sorunlar Çözüm Önerileri - Mutlu Doğanay  
Malnütrisyon Tedavisinde Ürün Seçimi - Mert Eşme

16:00-16:20

**Kahve Molası**

16:20-17:20

**İlaç Seçimi-Doğru ve Yanlış Olgu Örnekleri Farklı İlaçlar, Farklı Seçimler**

**Oturum Başkanları:** Kadir Karışmaz, Olga Metin  
Mide Botoksu, Etkileri ve Sonuçları - Çetin Altunal  
Obezite Cerrahisinde Güncel Bilgiler - Barış Bayraktar  
Delta Hepatitte İlaç Tedavisi - Olga Metin  
Acil Geriatri Hastasında İlaçlar Nelere Dikkat Edelim - Behçet Varışlı

# BİLİMSEL PROGRAM

4 Ekim 2019, Cuma

## C Salonu

**10:30-11:15** **Sık Duyulanlar, Az Bilinenler**  
**Oturum Başkanları:** İhsan Ateş, Eylem Şahin Cankurtaran  
Ozon Tedavisi Hakkında Bilinmeyenler - Aygen Türkmen  
Diyabetik Nöropati Tedavisi ve Önlenmesi - Kemal Ağbaht

**11:15-11:30** **Kahve Molası**

**11:30-12:30** **Sözel Bildiriler (S 077 - S 084)**  
**Oturum Başkanları:** Hasan Öztin, Olgun Deniz

**12:30-13:30** **Öğle Yemeği**

**13:30-14:30** **Olgularla Hangi Hastada, Hangi Tedavi? Hangi İlaç?**  
**Oturum Başkanları:** Teslime Ayaz, Bengür Taşkıran  
Diyabetik Hastada SGLT-2 İnhibitörleri Kullanımı Yararları  
Hande Peynirci  
Diyabette Renal Fonksiyonlara Göre İlaç Kullanımı  
Bengür Taşkıran  
Hipofiz Hastalığından Ne Zaman Kimlerde Şüphe Edelim?  
Şule Canlar  
Obezite Tedavisinde Liraglutid - Ayça Serap Erden

**14:30-15:00** **Kahve Molası**

**15:00-16:00** **İlaç Kullanımında Farklı Alanlardan Olgu Örnekleri, Birbirimizden Öğrenelim**  
**Oturum Başkanları:** Alper Döventaş, Fettah Acıbuca  
Endokrin Acillere Yaklaşım - Mehmet Bankır  
Mekanik Ventilasyon Olgu Örnekleri - Murat Erdoğan  
Bir Olgu İle Antihipertansif İlaç Seçimi - Engin Gönültaş  
Diyabette DPP4 İlaçlarında Güvenlik - Şahin Doğanay  
Hipertansiyon İlaçları - Ercan Türkmen  
Ankilozan Spondilitte İlaç Seçimi - Levent Kılıç

# BİLİMSEL PROGRAM

**5 Ekim 2019, Cumartesi**

## A Salonu

**09:10-10:10**

**KOAH ve Astım Paneli**

**Oturum Başkanları:** Arif Yüksel, Esra Uzaslan

KOAH İlaç Seçimi - Esra Uzaslan

AKOS Tanı ve Tedavisi - Bülent Bozkurt

**10:10-10:30**

**Kahve Molası**

**10:30-11:15**

**Merak Edenler, Takip Edenler ve Yeni Başlayanlar İçin Psikodrama**

**Oturum Başkanı:** Burcu Balam Yavuz

**Konuşmacı:** Sevnaz Şahin

**11:15-11:30**

**Kahve Molası**

**11:30-12:30**

**Sözel Bildiriler (S 085 - S 092)**

**Oturum Başkanları:** Suna Bürkük, Hilal Aksoy

**12:30-13:30**

**Öğle Yemeği**

**13:30-14:30**

**Onkolojide İlaç ve Tedavi**

**Oturum Başkanları:** Ebru Karcı, Atilla Bulur

Kanserden Korunmada Tarama Yöntemleri ve Etkinliği

Ebru Karcı

Mide Kanserinin Öncü "Premalign" Lezyonları - Atilla Bulur

Nöroendokrin Tümörlerde Tedavi - İrem Bilgetekin

İmmün İlişkili Advers Olaylar - Fatma Buğdaycı Başal

Metastatik Prostat Kanserinde Hormonoterapi Ayşe Demirci

**14:45-15:00**

**Kahve Molası**

**15:00-16:00**

**Farklı Alanlar Farklı Tedaviler**

**Oturum Başkanları:** Çetin Kaymak, Alp Çetin

Akılcı Ağrı Kesici Kullanımı - Ömer Kuru

Jinekomasti Tanı ve Tedavisi - Gönül Koç

Demir Eksikliği Anemisi ve Tedavisi - Tolga Doğan

Hereditör Anjioödem Tedavisine Güncel Yaklaşım - Ali Selçuk



# BİLİMSEL PROGRAM

**5 Ekim 2019, Cumartesi**

## B Salonu

**09:10-10:10 Olgularla Multipl Skleroz Paneli 2019**  
**Oturum Başkanları:** Yusuf Tamam, Belgin Petek Balcı  
MS İlaçları Genel Bakış - Semra Mungan  
Yeni Tanı MS Olgusunda Tedavi Kararı - Belgin Petek Balcı  
Migrende Botoks Uygulamaları - Haluk Gümüş

**10:10-10:30 Kahve Molası**

**11:30-12:30 Sözel Bildiriler (S 093 - S 100)**  
**Oturum Başkanları:** Tuncay Yıldırım, Meltem Koca

**12:30-13:30 Öğle Yemeği**

**13:30-14:30 Panel: Nöropsikiyatri İlaçları Genel Bakış**  
**Oturum Başkanları:** Nilgün Çınar, Sabiha Türe  
Demans Tedavisinde Memantin Kullanımı - Esra Demirel  
Demans Tedavisinde Patch Kullanımı - Görkem Total  
Demansta Kombinasyon Tedavisi Erken / Geç / Fiks / Ayrı  
Yaprak Seçil  
Epilepsi İlaçlarında Yan Etkiler ve Takip Nasıl Olmalı?  
Ulufur Çelebi  
Gebelikte Epilepsi Tedavisi - Sabiha Türe

**14:45-15:00 Kahve Molası**

**15:00-16:00 Sözel Bildiriler (S 108 - S 121)**  
**Oturum Başkanları:** Banu Tamam, Özden Gökdemir

# BİLİMSEL PROGRAM

5 Ekim 2019, Cumartesi

C Salonu

- 09:10-10:10 Olgu Oturumu**  
**Oturum Başkanları:** Serap Yavuzer, İhsan Ateş  
KOAH'da İlaç Seçiminde Steroidin Yeri - Cengiz Burnik  
İlaçlar ve Akut Böbrek Hasarı - Funda Sağlam  
Diyabette Egzersizin Önemi - Fatih Gencer  
Diyabette Hipoglisemiye Yaklaşım - Oğuzhan Oğuz  
Hipertansiyon Tedavisinde Yaşam Tarzı Değişiklikleri Ne Kadar Etkili - İhsan Ateş
- 11:15-11:30 Kahve Molası**
- 11:30-12:30 Olgularla İlaç Seçiminde Püf Noktalar**  
**Oturum Başkanları:** Hakan Yavuzer, Murat Muştu  
Diyabette Kilo ve Egzersiz Yönetimi - Pınar Alarşlan  
Urge İnkontinansı Olan Yaşlıda İlaç Seçimi - Hatice Çalışkan  
Migren Tedavisinde İlaç Seçimi - Hamit Çelik
- 12:30-13:30 Öğle Yemeği**
- 13:30-14:30 Sözel Bildiriler (S 101 - S 107)**  
**Oturum Başkanları:** Ünal Sarıkabadayı, İrfan Yavaş
- 14:45-15:00 Kahve Molası**
- 15:00-16:00 Multidisipliner Oturum**  
**Oturum Başkanları:** Gülsüm Gönülalan, Hasan Basri Canpolat  
Hematolojide Kullanılan Monoklonal Antikorların Yapısı ve Kronik Hepatit C Tedavisi - Özgür Dağlı  
Diyabet İlaçları Kardiyak Koruma mı? Risk mi?  
Özlem Haliloğlu

# BİLİMSEL PROGRAM

**6 Ekim 2019, Pazar**

## **A Salonu**

- 10:00-11:00** Polifarmasi Yaklaşım  
Oturum Başkanı: Mustafa Cankurtaran  
Konuşmacı: Alper Döventaş
- 11:00-12:00** Baş Ağrısı Tedavisi  
Oturum Başkanı: Burcu Balam Yavuz  
Konuşmacı: Yavuz Altunkaynak

# KONUŞMA METİNLERİ



# KONUŞMA METİNLERİ

## SARKOPENİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN ÜRÜNLER

### RANA TUNA DOĞRUL

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, GERİATRİ KLİNİĞİ

Sarkopeni, Yunanca kökenli olup sarx (kas) ve peni (kayıp) kelimelerinin birleşmesiyle ortaya çıkmış ve ilk olarak 1980'lerde hareketliliği, beslenme durumunu ve bağımsızlığı etkileyen yaşsız vücut kitlesinde yaşa bağlı bir düşüş olarak tanımlanmıştır. Sarkopeni, hızlanmış kas kütlesi ve fonksiyon kaybını içeren ilerleyici ve yaygın bir iskelet kası hastalığıdır. Düşme, fonksiyonel kayıp, kırılmalık ve mortalite dahil olmak üzere artan olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Herkes tarafından kabul edilen ortak bir klinik tanımı olmadığı için Avrupa Birliği Geriatri Derneği [European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS)] 2009 yılında uzlaşma tanı kriterleri oluşturmak amacıyla bir çalışma grubu oluşturmuştur (The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)). 2018 yılında EWGSOP2 yayınlanarak tanımlamada bazı değişikliklere gidilmiştir. EWGSOP2 tanımında, sarkopeninin birincil parametresi olarak düşük kas kuvveti kullanılmasını önermektedir. Spesifik olarak, düşük kas kuvveti tespit edildiğinde sarkopeni olasıdır. Sarkopeni teşhisi, düşük kas kütlesi veya kalitesinin varlığı ile doğrulanır. Düşük kas kuvveti, düşük kas kütlesi / kalitesi ve düşük fiziksel performans tespit edildiğinde, ağır sarkopeni olarak kabul edilir.

Sarkopeninin başlangıç ve ilerlemesiyle ilgili olabilecek çeşitli mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalar protein sentezi, proteoliz, nöromusküler bütünlük ve kas yağ içeriği ile ilgili olabilir. Sarkopeni pek çok faktörün etkileşimi ile oluşur, multifaktöriyeldir. Yaşlanmanın yanında, kadın cinsiyet, genç yaşlardaki kas gelişimi ve bazal kas kitlesi, beslenme bozuklukları, fiziksel inaktivite, D vitamini eksikliği, komorbid kronik hastalıklar ve bazı ilaçlar sarkopeni gelişiminde rol oynar.

Sarkopeni tedavisi başlıca egzersiz, nütrisyonel destek ve hormonal tedaviden oluşmaktadır. Direnç egzersizinin iskelet kas kuvveti ve kütleinin bireysel olarak iyileştirilmesindeki yararlarına dair kanıtlar ilgi uyandırmıştır ve sarkopeniye yararına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Sarkopenide yeterli miktarda protein alımı, D vitamini, antioksidan besinler ve uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri gibi daha sağlıklı beslenme düzenlerinin yararı gösterilmiştir. Balık yağı türevleri, kas kütleinin ve fonksiyonunun geliştirilmesinde bazı etkiler gösteren esansiyel amino asit lösin ve metaboliti hidroksi B-metilbütirik asit, sağlıklı yaşlı erişkinlerde kas kütleini ve işlevini artıran çoklu doymamış yağ asitleri sarkopeni tedavisinde önem kazanmaktadır.

Sarkopenide onaylanmış spesifik bir ilaç tedavisi yoktur. Sarkopeni medikal tedavisine yönelik D vitamini, kombine östrojen progesteron, dehidroepiandrosteron, büyüme hormonu, kombine testosteron büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1, pioglitazon, testosteron ve anjiyotensin-dönüştürücü enzimi inhibitörleri ile çalışmalar yapılmıştır. Vitamin D düzeyi düşük olan kadınlarda (<25 nmol / l) D vitamininin güç ve fiziksel performansta faydalı olduğu gösterilmiştir. Testosteronun düşük serum seviyesine sahip erkeklerde (<200-300 ng / dl) kas kütlesi (güç veya fonksiyondan daha fazla) üzerindeki etkisi gösterilmiş olsa da, yüksek profilli testosteron çalışmalarından elde edilen bulgular, özellikle yürüme hızı düşük olanlarda testosteronun fiziksel fonksiyon için sınırlı fayda sağladığını göstermektedir ve kardiyovasküler yan etki profili konusunda dikkatli olunması gerektiği üzerinde durulmuştur.

Araştırmalar ilerlemenin kolay olmamasına rağmen sarkopeni için yeni ilaçlar geliştirmeye odaklanmıştır. Küçük faz I ve II denemelerindeki selektif androjen reseptör modülatörleri üzerinde çalışılmıştır. İlk kanıtlar, myostatin

# KONUŞMA METİNLERİ

inhibisyonunun, myostatinin kas farklılaşması, hipertrofi ve protein sentezi üzerinde bir fren görevi gördüğü kabulü ile tutarlı olarak yararlı olabileceğini göstermektedir. Bir diğer faz II randomize kontrollü çalışmada Bimagrumab'ın uyluk kası hacminde bir artış ve yürüme hızını artış sağladığı saptanmıştır. Sarkopeni tedavisinde medikal tedavi açısından çalışmalar devam etmektedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## ANTIDEPRESSANT MEDICATIONS SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS (SSRIS)

BİRKAN İLHAN

MARMARA ÜNİVERSİTESİ PENDİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

SSRIs are considered first line for treatment of depressive disorders in older adults due to better tolerability, ease of use, and general safety, especially in overdose. Resolution of depressive symptoms, usually between four to six weeks, may take longer in the elderly. Potential side effects of SSRIs of special concern in the elderly include Parkinsonism, akathisia, anorexia, sinus bradycardia, and hyponatremia. A dose-related increased risk for fragility fractures (fractures resulting from minimal trauma) was reported in one observational study. Risk factors may include extensive medical or neurologic comorbidity or concurrent use of multiple medications. Careful monitoring is advised in more frail populations. One study did suggest an increased rate of suicide in men 66 years and older in the first month of treatment with an SSRI, compared to other antidepressant drugs; this effect was not seen during subsequent treatment. Monitoring for suicide risk is recommended in early therapy with an SSRI. Nonetheless, and as previously noted, treating depression can reduce suicidal ideation. Despite greater acceptance and clinical recommendations, SSRIs are probably not more efficacious than older antidepressants. Comparison studies in the elderly show that the difference in clinical efficacy is small, the range of placebo response is broad, and that a significant number of elderly retain significant residual depressive symptomatology. For severe forms of melancholic and psychotic depression, SSRI agents may be less efficacious than other drugs or electroconvulsive therapy (ECT). The United States Food and Drug Administration issued warnings that citalopram causes dose-dependent QT interval prolongation that can lead to arrhythmias, and thus recommends that the maximum dose in patients >60 years of age should not exceed 20 mg per day. Additional information about the citalopram warnings and cardiac effects of SSRIs is discussed separately, as are the pharmacology, administration, and other side effects of SSRIs. SSRIs are given in Table 1.

**Table 1.** SSRIs: properties and doses in older adults

Drug	Starting dose	Suggested dose range
Escitalopram	5 mg every morning or every evening	5 to 20 mg daily
Citalopram	10 mg every morning or every evening	10 to 20 mg daily
Sertraline	12.5 to 25 mg every morning	25 to 200 mg daily
Fluoxetine	5 to 10 mg every morning	5 to 60 mg daily
Paroxetine	10 mg every evening	10 to 40 mg daily
Fluvoxamine	25 mg every evening	25 to 200 mg daily

### Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)

Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), which include venlafaxine and duloxetine, are currently used as second-line agents for treatment failure with SSRIs (Table 2). These agents may also be useful in patients with comorbid pain. In a 9 week randomized study comparing duloxetine and placebo for treatment of major depression in patients over age 55, the duloxetine group had a greater treatment response for depression as well as reduction in overall pain, back pain, and pain while awake. However, discontinuation due to adverse events was

# KONUŞMA METİNLERİ

significantly greater in the duloxetine group (21 percent compared to 7 percent). Few comparison studies exist between SSRIs and SNRIs in the elderly. Frail nursing home patients showed a poorer tolerance to venlafaxine when compared to sertraline in one study. The SNRIs are considered safe for use in most elderly populations, although both carry a dose-dependent risk for diastolic hypertension. In a study of older adults, venlafaxine extended-release (XR) was found to cause less GI distress and agitation than the immediate release preparation. The SNRIs, as well as SSRIs, have resulted in the serotonin syndrome, but more data are needed to identify risk factors for elderly patients. Serotonin syndrome manifests as altered mental status, myoclonus, tremors, hyperreflexia, fever, and autonomic changes among other findings.

**Table 2.** SNRIs: properties and doses in older adults

Drug	Starting dose	Suggested dose range
Venlafaxine (ER)	37.5 mg once daily	75 to 225 mg once daily
Venlafaxine (IR)	18.75 to 37.5 mg once or twice daily	75 to 150 mg twice daily
Desvenlafaxine	50 mg every morning	50 mg every morning
Duloxetine	10 to 20 mg daily	20 to 60 mg once daily

ER: extended release; IR: immediate release

## Atypical antidepressants

Atypical antidepressants include agomelatine, bupropion, and mirtazapine (Table 3). Few studies exist in populations of elderly. Bupropion is generally considered an activating agent, so it may be useful in patients who complain of lethargy, daytime sedation, or fatigue. Bupropion is contraindicated in patients with seizure disorders, concurrent use of benzodiazepines or other CNS depressants, alcohol detoxification, or prior or current diagnosis of bulimia nervosa. Dose-dependent diastolic hypertension is a concern in the older patient. Mirtazapine is also used as a second line agent. Mirtazapine appears to be useful for elderly patients with insomnia, agitation or restlessness, and anorexia or weight loss. It may also be useful in patients with Parkinsonism, essential tremor, or nausea from chemotherapy, and is available as a rapidly dissolving sol-tab preparation. Common side effects of mirtazapine include sedation, especially at initiation and at lower dosages, appetite increase and weight gain, dry mouth, and constipation. The sedating effects of mirtazapine tend to diminish with acclimation and also tend to be less pronounced at higher dosages where the noradrenergic effects predominate over the antihistaminergic effects. Agomelatine was approved for use in Europe in 2009 but is not approved in the United States. A review identified only one controlled trial (unpublished) in the elderly, in which 218 patients 60 years and older with major depression, were randomly assigned to agomelatine 25 mg per day or placebo for six weeks. There was no significant difference in Montgomery Asberg Depression Rating Scale scores. In addition, the rate of response, defined by at least a 50 percent decrease in scores, did not differ significantly between agomelatine and placebo (46 versus 52 percent). The pharmacology, side effects, and general administration of atypical antidepressants are discussed separately.

**Table 3.** Atypical antidepressants: properties and doses in older adults

Drug	Starting dose	Suggested dose range
Mirtazapine	7.5 mg every evening	15 to 60 mg every evening
Bupropion sustained release	75 mg	150 mg daily
Vilazodone	10 mg once daily	20 to 40 mg once daily
Trazodone (hypnotic doses)	12.5 to 25 mg before bedtime	25 to 100 mg

## Serotonin modulators

Serotonin modulators include nefazodone, trazodone, and vilazodone. Nefazodone has been withdrawn from several countries. Common side effects include sedation and restlessness. It appears to have relatively good GI tolerance. Nefazodone may be useful in depressed patients who complain of insomnia, anxiety, or agitation. Nefazodone is a potent inhibitor of the CYP450-3A4 isoenzyme, so significant drug-drug interactions may occur with commonly used macrolide antibiotics, cardiac antiarrhythmics, and other psychotropic agents. Trazodone is rarely used



# KONUŞMA METİNLERİ

solely as an antidepressant but is still commonly used as a soporific and mild sedative, especially at lower doses. Antidepressant effects tend to be seen only at higher dosages, where concerns about orthostatic hypotension and excessive daytime sedation limit its use. Both nefazodone and trazodone have been associated with hyponatremia and trazodone has been associated with the rare but potentially serious side effect of priapism. The pharmacology, side effects, and general administration of serotonin modulators are discussed separately.

## **Tricyclic and tetracyclic antidepressants**

While no longer considered first or second-line agents for the treatment of depression in any age group, these agents may be useful for treatment failure with other antidepressants. A few studies suggest that cyclic antidepressants may have superior efficacy in the elderly with melancholic or delusional depression, and these antidepressants are the only class shown to reduce the risk of relapse after a course of electroconvulsive therapy. Cyclic antidepressants must be used cautiously in patients with cardiac conduction abnormalities, arrhythmias, narrow angle glaucoma, urinary retention, or BPH, and patients should be followed for development or worsening of orthostatic hypotension and constipation. Additionally, patients with Alzheimer-type dementia may experience worsening confusion. Tricyclic and tetracyclic antidepressants are discussed separately.

## **Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)**

This class of antidepressants is rarely used except when previously initiated and tolerated, or in the patient who is treatment resistant to all other antidepressants. MAOIs do have proven benefit, with some studies suggesting superior efficacy in atypical (reverse neurovegetative) depression, mixed anxiety-depressive states, and panic disorder, although limited research studies are found in elderly populations. Patients treated with MAOIs require special dietary and medication restrictions to prevent the serotonin syndrome and hyperadrenergic crisis. Because of potential severe side effects, these medications are best prescribed by a psychiatrist or physician with extensive experience in use of these medications. Aside from these concerns, these medications are surprisingly well tolerated in the elderly. Common side effects include orthostatic hypotension, activation, and insomnia. In contrast to TCAs, these medications are relatively devoid of cardiac conduction effects. The pharmacology, side effects, and general administration of monoamine oxidase inhibitors are discussed separately.

## **REFERENCES**

1. Wilson K, Mottram P. A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19:754.
2. Solai LK, Mulsant BH, Pollock BG. Selective serotonin reuptake inhibitors for late-life depression: a comparative review. *Drugs Aging* 2001; 18:355.
3. Mittmann N, Herrmann N, Shulman KI, et al. The effectiveness of antidepressants in elderly depressed outpatients: a prospective case series study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:690.
4. Mulsant BH, Houck PR, Gildengers AG, et al. What is the optimal duration of a short-term antidepressant trial when treating geriatric depression? *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:113.
5. Dew MA, Whyte EM, Lenze EJ, et al. Recovery from major depression in older adults receiving augmentation of antidepressant pharmacotherapy. *Am J Psychiatry* 2007; 164:892.
6. Bao Y, Post EP, Ten TR, et al. Achieving effective antidepressant pharmacotherapy in primary care: the role of depression care management in treating late-life depression. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:895.
7. Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1588.
8. Wilkinson P, Izmeth Z. Continuation and maintenance treatments for depression in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD006727.
9. Reynolds CF 3rd, Dew MA, Pollock BG, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med* 2006; 354:1130.
10. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, et al. Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: a 12-week prospective study. *Arch Intern Med* 2004; 164:327.

# KONUŞMA METİNLERİ

11. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007; 167:188.
12. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Redelmeier DA. The risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors in the elderly. *Am J Psychiatry* 2006; 163:813.
13. Kuehn BM. FDA panel seeks to balance risks in warnings for antidepressants. *JAMA* 2007; 297:573.
14. Flint AJ, Rifat SL. The treatment of psychotic depression in later life: a comparison of pharmacotherapy and ECT. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13:23.
15. FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm269086.htm> (Accessed on August 25, 2011).
16. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm> (Accessed on March 28, 2012).
17. Nelson JC, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in older patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13:227.
18. Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, et al. Probing the safety of medications in the frail elderly: evidence from a randomized clinical trial of sertraline and venlafaxine in depressed nursing home residents. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:875.
19. Entsuah R, Chitra R. A benefit-risk analysis of once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33:671.
20. Gnanadesigan N, Espinoza RT, Smith R, et al. Interaction of serotonergic antidepressants and opioid analgesics: Is serotonin syndrome going undetected? *J Am Med Dir Assoc* 2005; 6:265.
21. Spina E, Scordo MG. Clinically significant drug interactions with antidepressants in the elderly. *Drugs Aging* 2002; 19:299.
22. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:201.
23. Steffens DC, Doraiswamy PM, McQuoid DR. Bupropion SR in the naturalistic treatment of elderly patients with major depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:862.
24. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev* 2001; 7:249.
25. Howland RH. Critical appraisal and update on the clinical utility of agomelatine, a melatonergic agonist, for the treatment of major depressive disease in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5:563.
26. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1299.
27. Georgotas A, McCue RE, Hapworth W, et al. Comparative efficacy and safety of MAOIs versus TCAs in treating depression in the elderly. *Biol Psychiatry* 1986; 21:1155.
28. Lavretsky H, Reinlieb M, St Cyr N, et al. Citalopram, methylphenidate, or their combination in geriatric depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2015; 172:561.
29. Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberger DM, et al. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386:2404.
30. Katila H, Mezhebovsky I, Mulroy A, et al. Randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in elderly patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21:769.
31. Brodaty H, Hickie I, Mason C, Prenter L. A prospective follow-up study of ECT outcome in older depressed patients. *J Affect Disord* 2000; 60:101.
32. Tew JD Jr, Mulsant BH, Haskett RF, et al. Acute efficacy of ECT in the treatment of major depression in the old-old. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1865.
33. Husain MM, Rush AJ, Fink M, et al. Speed of response and remission in major depressive disorder with acute

# KONUŞMA METİNLERİ

- electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:485.
34. O'Connor MK, Knapp R, Husain M, et al. The influence of age on the response of major depression to electroconvulsive therapy: a C.O.R.E. Report. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9:382.
  35. Frazer, CJ, Christensen, H, Griffiths, KM. Effectiveness of treatments for depression in older people, *Med J Aust* 2005; 182:627.
  36. Blake H, Mo P, Malik S, Thomas S. How effective are physical activity interventions for alleviating depressive symptoms in older people? A systematic review. *Clin Rehabil* 2009; 23:873.
  37. Bridle C, Spanjers K, Patel S, et al. Effect of exercise on depression severity in older people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2012; 201:180.
  38. Penninx BW, Rejeski WJ, Pandya J, et al. Exercise and depressive symptoms: a comparison of aerobic and resistance exercise effects on emotional and physical function in older persons with high and low depressive symptomatology. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002; 57:124.
  39. Lieveise R, Van Someren EJ, Nielen MM, et al. Bright light treatment in elderly patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:61.
  40. Unützer J, Park M. Older adults with severe, treatment-resistant depression. *JAMA* 2012; 308:909.
  41. Chen S, Conwell Y, He J, et al. Depression care management for adults older than 60 years in primary care clinics in urban China: a cluster-randomised trial. *Lancet Psychiatry* 2015; 2:332.
  42. Hunkeler EM, Katon W, Tang L, et al. Long term outcomes from the IMPACT randomised trial for depressed elderly patients in primary care. *BMJ* 2006; 332:259.
  43. Alexopoulos GS, Katz IR, Bruce ML, et al. Remission in depressed geriatric primary care patients: a report from the PROSPECT study. *Am J Psychiatry* 2005; 162:718.
  44. Alexopoulos GS, Reynolds CF 3rd, Bruce ML, et al. Reducing suicidal ideation and depression in older primary care patients: 24-month outcomes of the PROSPECT study. *Am J Psychiatry* 2009; 166:882.
  45. Stewart JC, Perkins AJ, Callahan CM. Effect of collaborative care for depression on risk of cardiovascular events: data from the IMPACT randomized controlled trial. *Psychosom Med* 2014; 76:29.
  46. Gallo JJ, Morales KH, Bogner HR, et al. Long term effect of depression care management on mortality in older adults: follow-up of cluster randomized clinical trial in primary care. *BMJ* 2013; 346:f2570.
  47. Jeong H, Yim HW, Jo SJ, et al. The effects of care management on depression treatment in a psychiatric clinic: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28:1023.
  48. Reifler BV, Bruce ML. Home-based mental health services for older adults: a review of ten model programs. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22:241.
  49. Gitlin LN, Harris LF, McCoy MC, et al. A home-based intervention to reduce depressive symptoms and improve quality of life in older African Americans: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159:243.
  50. McDermott CL, Gray SL. Cholinesterase inhibitor adjunctive therapy for cognitive impairment and depressive symptoms in older adults with depression. *Ann Pharmacother* 2012; 46:599.
  51. Reynolds CF 3rd, Butters MA, Lopez O, et al. Maintenance treatment of depression in old age: a randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of donepezil combined with antidepressant pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:51.

# KONUŞMA METİNLERİ

## İLAÇ VE PANKREAS

### YASEMİN GÖKDEN

İSTANBUL HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İlaçlar ve pankreas arasındaki ilişki oldukça karmaşık bir konudur. İlaçlar hem kendileri hem de metabolitleri aracılığıyla immünolojik veya sitotoksik mekanizmalar ile pankreası etkilemektedir (1). Pankreas sitokrom P450 enzimlerini içerdiğinden ilaç metabolizmasından etkilenmektedir. İlaçlar pankreası farklı mekanizmalarla etkileyerek pankreatit gelişimine sebep olabileceği gibi pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonlarını da etkileyebilir. İlaça bağlı pankreatit (İBP) diğer pankreatit nedenlerine görece daha nadir bir durum olarak kabul edilir ve insidansı akut pankreatit (AP) vakalarının% 0,1 ila 2'si arasında bildirilir (2). Bununla birlikte, İBP tanısını koymak zor olduğundan gerçek insidansı hala bilinmemektedir. Bunun nedeni, İBP tanımlamasındaki temel problemden yani hastalığın büyük ölçüde net bir kabul gören bir tanımının olmamasındandır. İBP tanısını koymak zordur, çünkü nadiren günlük pratikte ilaç reaksiyonunun klinik veya laboratuvar kanıtlarına ulaşılabilir. Günlük pratikte kullanılan ilaca bağlı pankreatit teşhisi için kriterler; AP'den kısa bir süre önce ilaç alınımına ilişkin kanıtların olması, ilacı alan hastalarda AP için artmış bir risk, artan risk ve doz arasındaki doğrudan korelasyon, makul bir biyolojik mekanizmanın varlığı, ilacın tekrarlanması durumunda spesifik olarak AP yaptığına dair kanıt içermesidir (3). Şüphelenilen ilacın tetiklediği pankreatit tanısında aynı koşullar altında yeniden mücadele testi muhtemelen en iyi tanı kriteridir, yani potansiyel ilacın tekrar başlanması. Ancak klinik uygulamada kullanımı özellikle şiddetli pankreatit atağı geçiren hastalarda sınırlıdır. Bir diğer metodolojik problem ise AP'nin diğer potansiyel nedenlerinin her defasında sorgulanması ve ekarte edilmesi gerekliliğidir (4).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) veri tabanında AP'e neden olduğundan şüphelenilen beş yüz yirmi beş farklı ilaç bildirilmiştir. Ayrıca, bu ilaçların birçoğu için nedensellik belirsizliğini korumaktadır ve bu 525 ilacın sadece otuz kadarında kesin bir nedensellik tespit edilmiştir (5).

Badalov ve arkadaşları 1955'ten 2005'e kadar yayınlanmış raporlara dayanarak pankreatit yapan ilaçları Ia, Ib, II, III ve IV olmak üzere beş kategoride sınıflandırmışlardır (1), (Tablo 1). İBP oluşum mekanizmaları vaka sunumları, hayvan deneyleri ve deneysel çalışmaların verilerinden elde edilen çıkarımlarla açıklanmaya çalışılmaktadır. İBP'in kesin mekanizması her zaman bilinmemekle birlikte, patogenez AP'nin diğer nedenlerinden farklı değildir. Ancak patogenezde yaralanma mekanizmalarının farklı olduğuna inanılmaktadır. İlacın doğrudan veya immün aracılı pankreas toksisitesi, pankreas kanalında darlık, ilacın safra akışı üzerindeki etkisi, tromboz, metabolik etkiler (hipertrigliseridemi ve hiperkalsemi) ve aşırı duyarlılık gibi birçok mekanizma varsayılmıştır (6,7).

# KONUŞMA METİNLERİ

**Tablo1.** İlaça bağlı akut pankreatit yapma potansiyeli olabilen ilaçlar (1)

	Tanımlama	Örnek İlaçlar
Class I ilaçlar	Ia; diğer AP nedenlerinin dışlandığı, pozitif rechallenge testi olan ve en az bir vaka bildirim olan ilaçlar.	Codeine, cytarabine, dapson, enalapril, furosemide, isoniazid, mesalamine, metronidazole, pentamidine, pravastatin, procainamide, simvastatin, sulfamethoxazole, sulindac, tetracycline, valproic acid
	Ib: class 1a benzer; diğer AP nedenlerinin dışlanmadığı ilaçlar	Amiodarone, azathioprine, dexamethasone, ifosfaide, lamivudine, losartan, 6-MP, premarin, TMP-SMZ
Class II ilaçlar	Vakaların en az% 75'i için tutarlı bir gecikme süresi olan ve en az dört vaka raporu bulunan ilaçlar	Acetaminophen, Clozapine, DDI, erythromycin, estrogen, l-asparaginase, propofol, tamoxifen
Class III ilaçlar	En az iki vaka raporu olan ancak rechallenge testi veya tutarlı bir gecikme süresi olmayan ilaçlar	Alendronate, carbamazepine, ceftriaxone, clarithromycin, cyclosporin, hydrochlorothiazide, interferone/ribavirin, metformin, minocycline, naproxen, paclitaxel, prednisone, prednisolone
Class IV ilaçlar	Re-challenge verileri olmaksızın bir vaka raporu olan ilaçlar	Ampicillin, cisplatin, colchicine, cyclophosphamide, diclofenac, doxorubicin, interleukin-2, octreotide, propoxyphene, rifampin, risperidone, sertaline, tacrolimus, vincristine

İlaça bağlı AP mekanizmalarını yapısal, toksinler, metabolik, vasküler ve diğer nedenler olarak beş ana başlıkta incelenebilir.

## YAPISAL NEDENLER İLE PANKREATİT YAPAN İLAÇLAR

Safra taşı riskini artıran ve Oddi sfinkter disfonksiyonuna sebep olan ilaçlar pankreasda yapısal hasar oluşturarak AP nedeni olurlar.

### Safra taşı riskini artıran ilaçlar

Seftriakson; safra kanalından atılan üçüncü kuşak sefalosporin olan Ceftriaxone, safra kesesinde tortu veya taş oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Seftriakson'dan farklı olarak böbrek yolu ile elimine olan diğer sefalosporinler'de bu ilişki gösterilememiştir. Bu durum seftriaksonun farmakokinetiği ile ilgili olabilir ( 8).

3-hidroksi-3-metil-glutaryl-CoA redüktaz(HMG-CoA) inhibitörleri (statinler); statinler safradan salgılanan kolesterol miktarını arttırarak safra taşı riskinin artmasına neden olurlar (9). Statin ile indüklenen AP, tedavinin başlamasından birkaç saat ile yıllara kadar geçen sürede gelişebilir (10,11). Tutarlı bir gecikme süresinin olmaması, ek olarak pankreas üzerinde doğrudan toksik bir metabolitinin neden olduğu fikrini de akla getirmektedir (10). Statin kaynaklı AP'nin diğer etki mekanizmalarının, CYP3A4 yoluyla rabdomiyoliz, miyalji ve / veya ilaç etkileşimleri ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Bazı vakalarda, AP gelişmeden önce miyalji veya rabdomiyoliz gelişmesi bunu desteklemektedir (11,12). Pravastatine bağlı daha az vaka bildirim olmasının nedeni, CYP3A4 tarafından metabolize edilmemesi ile açıklanabilir (10).

Dipridamol ve Oktreotid ;Uzun süre kullanımlarında safra kesesinde çözünmeyen mikropartiküller oluşturarak safra taşı oluşumuna sebep olabilirler (13,14).

### Oddi Sfinkter(OS) Disfonksiyonuna sebep olan ilaçlar:

Bazı ilaçlar papillada obstrüksiyona neden olan ödem ve hipertrofi yaparak veya oddi sfinkterinde diskinezi oluşturarak AP sebep olabilirler (15). Akrep sokması ve organo fosfat zehirlenmesi oktreotid, opioid, afyon ve kodein gibi ilaçların OS 'de işlev bozukluğuna neden olarak AP'i indüklediği bildirilmiştir (16,17 ).

Eritromisin; gastrointestinal sistem ve safra kesesinin düz kasındaki prokinetik etkisinden dolayı oddi sfinkter basıncını arttırarak pankreatiti tetiklediği düşünülmektedir (18). Tüm makrolid grubu antibiyotiklerinin farklı derecelerde prokinetik etkiye sahip olması nedeniyle, hastalar bu ajanlarla tedavi edildiğinde potansiyel olarak AP riski taşır. Klaritromisin ve azitromisinin gibi makrolid antibiyotiklerinin de AP ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ( 19).

NSAİ ; Prostaglandinler pankreas hücreleri için protektif etkiye sahiptirler. Aspirin veya nonsteroid anti-enflamatuvar ilacın (NSAID) neden olduğu AP'in olası mekanizması prostaglandinlerin inhibe edilmesinden kaynaklanmak-

# KONUŞMA METİNLERİ

tadır. Aspirinin hayvan modellerinde pankreas kanalı geçirgenliğini ve pankreastan kalsiyum salgısını arttırdığı gösterilmiştir (20). NSAİ ilaçlardan sulindak AP ile ilişkisi en iyi bilinen ilaçtır. Bunlara karşın rektal yolla verilen indometazin post-ERCP AP'inden koruyucu etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu çelişki NSAİ kendilerinden ziyade metabolitlerinin toksik etkisinden kaynaklandığı veya ilacın verilmiş şeklinden AP riski için önemli olduğu görüşü ile açıklanabilir (21,22,23).

## **TOKSİNLER ARACILIĞI İLE PANKREATİT YAPAN İLAÇLAR**

İlaçların toksik metabolitlerinin kümülatif doza bağımlı etkisi hemen başlamayıp genellikle en az 30 günden fazla kullanımlardan sonra görülebileceği varsayılmaktadır (24). Buna en iyi örnek valproik asittir. Valproik aside bağlı AP tipik olarak tedavinin ilk yılında ortaya çıkar ve daha yüksek dozlarda risk artar (25). Valproik aside bağlı AP'nin muhtemel mekanizması süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz inhibisyonu ve serbest radikallerin pankreas dokusu üzerindeki doğrudan toksik etkisidir (26). Ayrıca özellikle ilaç sensitivite öyküsü olan kişilerde idiosyncratic ilaç rekasyonu da pankreası etkileyen mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir (27).

Nükleozid Revers transkriptaz inhibitörü: Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü (NRTI) ile ilişkili pankreatit için öne çıkan hipotez; insan mitokondriyal DNA polimeraz-gama inhibisyonuna neden olarak mitokondriyal toksisiteye sebep olmasıdır (28). Bu inhibisyon, oksidatif fosforilasyonu bozarak ve hücre içinde enerji gerektiren reaksiyonlar için hayati olan ATP'nin sentezlenememesine yol açar. Bu nedenle en yüksek enerji kullanımına sahip dokular en duyarlı görünmektedir (29). Bu ilaçların her birinin mitokondriyal hasar derecesi ve sonuçta ortaya çıkan dokuya özgü klinik belirtiler ve pankreatit riski birbirinden farklıdır. Enzimi inhibe etme güçleri karşılaştırıldığında yüksekten başlayarak sırasıyla zacidabine, stavudine, zidovudine didanosine sayılabilir (30). Nükleosit olmayan revers transkriptaz inhibitörleri arasında nevirapin pankreas ile ilişkili toksisitesi bilinirken efavirenz ile böyle bir ilişki gösterilememiştir (31-32) Kısaca HIV tedavisinde kullanılan antiretroviral tedavi hem pankreasa direkt toksik etkiyle hem de insulin resistansı, hiperglisemi, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi gibi metabolik değişiklikler yaparak AP yatkınlığına sebep olmaktadır.

Metronidazol; metronidazol aerobik koşullarda redoks tepkimesine etki ederek pankreas beta hücreleri için toksik olabilen hidrojen peroksit, süperoksit ve diğer serbest radikalleri salınmasına yol açmaktadır (33).

Pentamidine; pentamidin, pankreas beta hücreleri üzerinde sitotoksik etkiye sahiptir. Hipoglisemi veya hiperglisemiye de neden olabilirler. Benzer sitotoksik etki pankreas asiner hücrelerinde de görülmesi beklenebilir (34).

L-asparaginaz; anti neoplastik bir ilaç olan L. Asparaginaz hayvan deneylerinde plazma aminoasit dengesini bozarak AP yaptığı gösterilmiştir. Asiner hücrelerde protein sentezinde bozulma, hücrede histolojik morfolojik değişikliklere takiben egzositoz inhibisyonuna neden olmaktadır. Bunların sonucunda pankreatit, hiperglisemi görülebilmektedir (35).

Tetrasiklin; tetrasiklin, minosiklin ve oksitetrasiklin gibi tetrasiklin sınıfındaki ilaçlar AP ile de ilişkilidir (36). Tetrasiklin grubu ilaçların pankreas üzerinde etkisi karaciğer toksitesine sekonder olabileceği gibi izole pankreas toksitesi de yaptığı bildirilmiştir. Steinberg, tanımlanamayan bir toksik metabolitin birikmesinin, tetrasiklin kaynaklı pankreatitin nedeni olabileceğini bildirmiştir (37). Yine biliyer tetrasiklin konsantrasyonundaki yüksekliğinin tetrasiklin kaynaklı pankreatit ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir (38).

## **METABOLİK NEDENLER İLE PANKREATİT YAPAN İLAÇLAR**

### **Hipertrigliseridemi yapan ilaçlar**

Östrojenler, izotretinoin, propofol, retinoik asit türevleri, HIV proteaz inhibitörleri, beta blokerler, tiazidler ve furosemid gibi ilaçların, hipertrigliseridemiye neden olarak AP'yi indüklediği düşünülmektedir (39). Hipertrigliseridemi pankreas kapiller yatakdaki lipazı aktive etmekte, toksik serbest yağ asitlerini ortaya çıkarmaktadır. Yani olay pankreas kapiller yatakta başlamaktadır. Kapiller endotel hasarı inflamasyonu ve trombozu tetiklemektedir. Bu tip pankreatit genellikle normale yakın amililaza karşılık yüksek lipaz seviyeleri ile tanınır. Ayrıca artmış trigliserid seviyesi lokal iskemi ve kapiller obsrüksiyona sebep olmaktadır (40,41). Östrojen bu anlamda en çok üzerinde

# KONUŞMA METİNLERİ

çalışılmış ilaçtır. Tipik olarak östrojenle ilişkili pankreatit, östrojen başlanmasından sonraki ilk aylarda ortaya çıkar. Eksojen östrojenler öncelikle hepatik lipaz ve lipoprotein seviyelerini azaltarak serum trigliserid ve yağ asitlerini artırır, bu da trigliserid klirensini azaltır, insülin direncini artırır. Altta yatan glukoz intoleransı veya açlık hipertrigliseridemi olan obez hastalar daha yüksek risk altındadır (40). Bununla birlikte, bazı yayınlar östrojenle ilişkili AP hastalarında serum lipid konsantrasyonlarında artış olmadan da muhtemelen de östrojenin yaptığı artmış aretriyo tromboza sekonder pankreas iskemisi aracılığı ile pankreatit yapabileceğini bildirilmiştir (42,43). Sentetik östrojen analogları olan Tamoksifen ve klomifen de, östrojeninkine benzer mekanizmalarla ile AP yaptığı vakalar bildirilmiştir (39).

Klozapin, olanzapin ve ketiapin gibi benzodiazepin türevi atipik antipsikotikler de kan trigliserid seviyelerini artırarak AP için potansiyel bir neden olabilir. Benzodiazepin olmayan antipsikotiklerden risperidon ve ziprasidon serum lipidler üzerinde minimum etkiye sahip olduğu görülmektedir (44). Literatürde olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, ve ziprasidone ile AP arasında ilişki bildirilmiştir. Daha çok antipsikotik polifarmasinin veya bu ilaçların duygu durum satabizatörleri ile birlikte kullanılması durumunda AP riskini artırdığı iddia edilmektedir (45).

Tetrasiklinler, toksik etkilerinin yanı sıra metabolik nedenlerle de AP 'i tetiklemektedirler. Terasiklin haberci ribonükleik asit (mRNA) translasyon kompleksinde ki 30S ribozomal alt ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Protein sentezinin inhibisyonu, hepatositler içerisinde hatalı proteinlerin birikmesine neden olabilir. Bu, trigliseridin 'nin karaciğerden salgılanmasını engeller ve meydana gelen hipertrigliseridemi de pankreatite yol açabilir (46).

## Hiperkalsemi yapan ilaçlar

Artmış ekstrasüler kalsiyum sitozolik kalsiyum seviyelerinde artışa neden olmakta ve bu aşırı uyarımda vakuol formasyonuna, tripsinojen akivasyonuna ve nihayetinde de pankreatit oluşumuna yol açmaktadır (47).

Tiyazid grubu diüretikler hiperlipidemi yapmasının yanı sıra hiperkalsemi ve hipotansiyon yaparak da AP'e neden olmaktadır. Tiyazid grubu diüretikler kemikten kalsiyum reabsorbsiyonunu artırıp ve hiperparatiroidi gelişime neden olarak kan kalsiyum seviyesini artırır ve AP sebep olabilirler (48, 49).

Ayrıca bifosfatlar, glukokortikoidler, kalsitonin, vitamin A, D analogları ve lityum gibi ilaçlarda hiperkalsemi yaparak potansiyel AP nedeni olabilir. Genel olarak kan kalsiyum seviyelerini artıran her türlü ilaç AP sebebi olabilir (50,47).

## VASKÜLER NEDENLER İLE PANKREATİT YAPAN İLAÇLAR

Pankreas birçok farklı arteriyel kaynaktan zengin şekilde perfüze olduğundan iskemiye sekonder AP oldukça nadir görülür. Vaskülit sistemik otoimmün hastalıklarla birlikte pankreatite neden olabilir. Hidralazin, prokainamid ve izoniasid gibi ilaçların neden olabildiği lupus vakalarında pankreatitin de eşlik ettiği vaka bildirimleri vardır (51). Ayrıca görüntüleme yöntemlerinde kullanılan kontrast ajanların yüksek viskozitesi nedenler ile pankreas sirkülasyonu ve oksijenizasyonunu bozarak AP nedeni olduğu bildirilmektedir. Ancak bu etki kontrast maddelerin böbrek toksisitesi ile birlikte görülmektedir (52)

Furosemid grubu diüretikler direkt toksik etkiyle pankreas sekresyonunu stimüle ederek veya hipotansiyona yaparak AP nedeni olmaktadır (53,54). Furosemid grubu diüretikler ile ilgili deneysel bir çalışmada ekstraselüler sıvı volümünde ki azalma pankreas kan akımında bozulmaya, bu da iskemiye yol açmaktadır (48).

## İMMÜN ARACILI NEDENLER İLE PANKREATİT YAPAN İLAÇLAR

İmmunolojik mekanizmalar ile AP'in nedeni olan ilaçların tedavi başlangıcından genellikle bir hafta - bir ay içerisinde AP yaptıkları görülmüştür. Bu ilaçlar tekrar başlanması durumunda bir - üç gün içinde yeni bir pankreatit atağına yol açabilirler. Sülfonamidler ve aminosalisilatlar ( Sülfasalazin ve mesalazin) ile meydana gelen immün aracılı pankreatit durumunda ilaca tekrar maruziyetten hemen sonra relapslar görülmektedir (55).

# KONUŞMA METİNLERİ

Azatioprin immun aracılı AP'e en iyi örneklerdendir. İnozin trifosfat pirofosfataz enzim eksikliği olan hastalarda pankreatit riski artmıştır. Bununla birlikte, 6-tioguanine bağlı pankreatit, geleneksel tiyopurinden daha az yaygındır. Konvansiyonel tiyopurinelere daha önceden tolerans gösterilmeyen enflamatuvar barsak hastalığının sadece% 1'inde (IBD), tedaviden sonra 6-tioguanine bağlı AP olduğu bildirilmiştir (56, 57).

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (kaptopril, enalapril, lizinopil, perindopril, benazepril, kinapril); immun yanıt sonucu gelişen pankreas kanalının lokal anjiyoödem ve buna sekonder pankreatik kanalda daralma anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörünün neden olduğu akut pankreatit için olası mekanizması olarak düşünülmektedir (58). Ayrıca oluşan immun yanıtın pankreas hücreleri üzerine de direkt toksik etkileri vardır. Kaptopril yapısal olarak enalapril ve lizinoprilden farklı olduğu için alerjik reaksiyon olasılığı daha düşük görünmektedir. Anjiyotensin II reseptör blokerleri de pankreatit için benzer bir mekanizmayı kullanarak AP'e neden olabilirler (54).

## İLAÇLARIN PANKREAS ENDOKRİN FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Statinler, B blokerler, tiyazid grubu diüretikler, ACE inhibitörleri, antipiskotik ilaçlar ve antiretoviral ilaçlar pankreası etkileyerek diyabetojenik etki yapmaktadırlar.

Statinler; yapılan çalışmalarda statin kullanımının 2 yıl içerisinde kardiyak vakaları %44 oranında azaltırken yeni tanı diyabet vakalarını %26 oranında arttırdığı tespit edilmiştir (59). Statinlerin diyabetojenik etkileri üzerinde en kabul gören teori ; statinlerin pankreas beta hücrelerindeki kalsiyum kanalları üzerine direkt ve indirekt etkiler ile insülinin beta hücrelerinden salınımını bozmasıdır. Ek olarak kas, karaciğer ve yağ dokusunda insülin direncini artırarak ve çizgili kaslardaki GLUT 4 trasporter translokasyonunu bozarak insülin aracılı glikoz alımını azaltarak diyabetojenik etkiye katkı sağlarlar (60). Bütün statinlerin diyabetojenik etkisi olmakla birlikte, rozuvastatin tüm statinler içinde en potent ve lipofilik olmasına paralel olarak insülin duyarlılığını en fazla azaltan statindir ( 61).

Tiyazid grubu diüretikler ;tiyazid grubu diüretiklerin yapılan pek çok çalışmada yeni tanı diyabet riskini anlamlı bir şekilde arttırdığı tespit edilmiştir (62). Tiyazid kullanımının ortaya çıkardığı hipokaleminin artmış glikoz konsantrasyonları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu durumu destekleyen başka bir kanıt hipokaleminin düzelmesini takiben glikoz duyarlılığının ve bozulmuş glikoz intoleransının geri dönmesidir (63).

Beta blokerler; Beta blokerlerin diyabetojenik etkisinin yüksek beden kitle indeksi olan, daha yüksek açlık glikoz seviyelerine sahip ve atenolol alan yaşlı hastalarda daha fazla görüldüğü ve B bloker tedavisi uzadıkça riskin arttığı tespit edilmiştir (64). Beta blokerlerin diüretik olmayan başka bir anhipertansif ilaç alan hastalar ile karşılaştırıldığı bir çalışmada Beta bloker alan gruptaki hastaların %22 oranında daha fazla yeni tanı diyabet geliştiği bildirilmiştir (65).

Anti psikotikler; antipiskotik ilaç kullanımının yeni tanı diyabet riskinin 3 kat arttırdığı gösterilmiştir (Bu riskin olanzapin, risperidon ve ketiapin gibi atipik antipiskotiklerde haloperidole göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (66). Antipiskotiklerin diyabetojenik etkileri antipiskotik kullanımına bağlı BMI artırarak ve M3 reseptörlerini bloke ederek ve yağ dokusunda birikerek insülin direncini artırarak yaptığı yöndedir (67).

Anti retroviral ajanalar; HIV ile enfekte hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlar yaşam kalitesini artırmaya rağmen, yeni yeni tanı diyabet vakalarının tanısında artışa neden olmaktadır. Özellikle stavudine, indinavir ve didanozine kullanımında diyabet vakalarının sayısında anlamlı şekilde artış gözlemlenmiştir (68).

## KAYNAKLAR

1. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, et al. Drug induced pancreatitis acute pancreatitis:an evidence based review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5 : 648-651.
2. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis : incidence, management and prevention Drug Saf. 2008;31(10):823-37
3. Drug-induced acute pancreatitis. Maria Cristina Conti Bellocchi, Pietro Campagnola, Luca Frulloni. Department of Medicine, Pancreas Center, University of Verona, Verona, Italy. Version 1.0, August 8, 2015



# KONUŞMA METİNLERİ

4. Tenner S. Drug induced acute pancreatitis: does it exist? *World J Gastroenterol* 20(44): 16529-16534, 2014.
5. Nitsche C, Maertin S, Scheiber J, et al. Drug-induced pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 14(2): 131-138, 2012.
6. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2007;48:1223-1244.
7. Underwood TW, Frye CB. Drug-induced pancreatitis. *Clin Pharm*. 1993;12:440-448.
8. Zinberg J, Chernaik R, Coman E, et al. Reversible symptomatic biliary obstruction associated with ceftriaxone pseudolithiasis. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:1251-1254.].
9. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, et al. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol*. 2007;17:491-497.
10. Thisted H, Jacobsen J, Munk EM, et al. Statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(1):185-190.
11. Singh S, Loke YK. Statins and pancreatitis: a systematic review of observational studies and spontaneous case reports. *Drug Saf*. 2006;29(12):1123-1132.
12. Johnson JL, Loomis IB. A case of simvastatin-associated pancreatitis and review of statin-associated pancreatitis. *Pharmacotherapy*. 2006;26(3):414-422.
13. Trendle MC, Moertel CG, Kvols LK. Incidence and morbidity of cholelithiasis in patients receiving chronic octreotide for metastatic carcinoid and malignant islet cell tumors. *Cancer*. 1997;79:830-834.
14. Tauber JP, Poncet MF, Harris AG, et al. The impact of continuous subcutaneous infusion of octreotide on gallstone formation in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:3262-3266.
15. Chen JW, Thomas A, Woods CM, et al. Sphincter of Oddi dysfunction produces acute pancreatitis in the possum. *Gut*. 2000;47:539-545.
16. Vidal J, Sacanella E, Muñoz E, et al. Acute pancreatitis related to octreotide in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Pancreas*. 1994;9:395-397.
17. Soule S, Conway G, Hatfield A, et al. Effectiveness and tolerability of slow release lanreotide treatment in active acromegaly: six-month report on an Italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4502-4503.
18. Berger TM, Cook WJ, O'Marcaigh AS, et al. Acute pancreatitis in a 12-year-old girl after an erythromycin overdose. *Pediatrics*. 1992;90:624-626.
19. Drug-Induced Pancreatitis. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. April 2013. Available from:<http://prescribersletter.therapeuticresearch.com/home.aspx?cs=&s=PRL&AspxAutoDetectCookieSupport=1>.
20. Chen HM, Chen JC, Ng CJ, et al. Melatonin reduces pancreatic prostaglandins production and protects against caerulein-induced pancreatitis in rats. *J Pineal Res*. 2006;40:34-39.
21. Goldstein J, Laskin DA, Ginsberg GH. Sulindac associated with pancreatitis. *Ann Intern Med*. 1980;93:151.
22. Memon AN. Pancreatitis and sulindac. *Ann Intern Med*. 1982;97:139.
23. Lerche A, Vyberg M, Kirkegaard E. Acute cholangitis and pancreatitis associated with sulindac (clinoril) Histopathology. 1987;11:647-653.
24. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, et al. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2011;27 Suppl 3:57-64.
25. Pellock JM, Wilder BJ, Deaton R, et al. Acute pancreatitis coincident with valproate use: a critical review. *Epilepsia*. 2002;43(11):1421-4
26. Gerstner T, Busing D, Bell N, et al.. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol*. 2007;42(1):39-48.
27. Sinclair DB, Berg M, Breault R. Valproic acid-induced pancreatitis in childhood epilepsy: case series and review. *J Child Neurol*. 2004;19(7):498-502.
28. Brinkman K, ter Hofstede HJ, Burger DM, et al. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS*. 1998;12:1735-1744.

# KONUŞMA METİNLERİ

29. Dalton SD, Rahimi AR. Emerging role of riboflavin in the treatment of nucleoside analogue-induced type B lactic acidosis. *AIDS Patient Care STDS*. 2001;15:611–614.
30. Chen CH, Vazquez-Padua M, Cheng YC Effect of anti-human immunodeficiency virus nucleoside analogs on mitochondrial DNA and its implication for delayed toxicity. *Mol Pharmacol*. 1991 May;39(5):625-8
31. Wester CW, Thomas AM, Bussmann H, et al. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor outcomes among combination antiretroviral therapy-treated adults in Botswana. *AIDS*. 2010;24 Suppl 1:S27–S36. ]
32. Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA, et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009;23:1689–1699.
33. Sura ME, Heinrich KA, Suseno M. Metronidazole-associated pancreatitis. *Ann Pharmacother*. 2000;34:1152–1155.
34. Assan R, Perronne C, Assan D, et al. Pentamidine-induced derangements of glucose homeostasis. Determinant roles of renal failure and drug accumulation. A study of 128 patients. *Diabetes Care*. 1995;18:47–55.
35. Suzuki M, Shimizu T, Kudo T, et al. Octreotide prevents L-asparaginase-induced pancreatic injury in rats. *Exp Hematol*. 2008;36:172–180.
36. Elmore MF, Rogge JD. Tetracycline induced pancreatitis. *Gastroenterology*. 1981;81:1134–1136
37. Steinberg WM. Acute drug and toxin induced pancreatitis. *Hosp Pract (Off Ed)* 1985;20:95–102.
38. Macdonald H, Kelly RG, Allen ES, et al. Pharmacokinetic studies on minocycline in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1973;14:852–861.
39. Hung WY, Lanfranco OA, Contemporary review of drug-induced pancreatitis: A different perspective. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 Nov 15; 5(4): 405–415
40. Kimura W, Mössner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol*. 1996;20:177–184.
41. Wilde PJ, Chu BS. Interfacial & colloidal aspects of lipid digestion. *Adv Colloid Interface Sci*. 2011;165:14–22.
42. Mungall IP, Hague RV. Pancreatitis and the pill. *Postgrad Med J*. 1975;51:855–857.
43. Murley RS. Pancreatitis from oral contraceptives. *BMJ*. 1974;1:161.
44. Petersen OH. Stimulus-excitation coupling in plasma membranes of pancreatic acinar cells. *Biochim Biophys Acta*. 1982;694:163–184.
45. Silva MA, Key S, Han E, et al. Acute Pancreatitis Associated With Antipsychotic Medication: Evaluation of Clinical Features, Treatment, and Polypharmacy in a Series of Cases *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Apr;36(2):169-72.
46. Kunelis CT, Peters JL, Edmondson HA. Fatty liver of pregnancy and its relationship to tetracycline therapy. *Am J Med*. 1965;38:359–377.
47. Khan AS, Latif SU, Eloubeidi MA. Controversies in the etiologies of acute pancreatitis. *JOP*. 2010;11:545–552.
48. Frick TW, Speiser DE, Bimmler D et al. Drug-induced acute pancreatitis: further criticism. *Dig Dis*. 1993;11(2):113–132.
49. Runzi M, Layer P. Drug-associated pancreatitis: facts and fiction. *Pancreas*. 1996;13(1):100–109.
50. Frick TW. The role of calcium in acute pancreatitis. *Surgery*. 2012;152:157–163.
51. Falko JM, Thomas FB. Letter: Acute pancreatitis due to procainamide-induced lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1975;83:832–833.
52. Gorges R, Ghalayini W, Zughaib M. A case of contrast-induced pancreatitis following cardiac catheterization. *J Invasive Cardiol*. 2013;25:E203–E204.
53. Eland IA, Sundstrom A, Velo GP et al. EDIP Study Group of the European Pharmacovigilance Research Group Antihypertensive medication and the risk of acute pancreatitis: the European case-control study on drug-induced acute pancreatitis (EDIP) *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(12):1484–1490.
54. 19. Griesbacher T. Kallikrein-kinin system in acute pancreatitis: potential of B2-bradykinin antagonists and kallikrein inhibitors. *Pharmacology*. 2000;60(3):113–120.
55. Niemelä S, Lehtola J, Karttunen T, et al. Pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology*. 1989;36:175–177 42

# KONUŞMA METİNLERİ

56. de Boer NK, Derijks LJ, Gilissen LP, et al. On tolerability and safety of a maintenance treatment with 6-thioguanine in azathioprine or 6-mercaptopurine intolerant IBD patients. *World J Gastroenterol*. 2005;11:5540–5544.
57. Bruminhent J, Carrera P, Li Z, et al. Acute pancreatitis with saw palmetto use: a case report. *J Med Case Rep*. 2011;5:414
58. Kaurich T. Drug-induced acute pancreatitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2008 Jan;21(1):77–81.
59. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Oct 4;372(9645):1231-9.
60. Brault M, Ray J, Gomez YH, et al. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism*. 2014 Jun;63(6):735-45.
61. Baker WL, Talati R, White CM, et al. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Jan;87(1):98-107
62. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991 Jun 26;265(24):3255-64.
63. Zillich AJ, Garg J, Basu S, et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension*. 2006 Aug;48(2):219-24
64. Lee P, Kengne AP, Greenfield JR, et al. Metabolic sequelae of  $\beta$ -blocker therapy: weighing in on the obesity epidemic? *Int J Obes (Lond)*. 2011 Nov;35(11):1395-403.
65. DREAM Trial InvestigatorsN Effect of ramipril on the incidence of diabetes *Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1551-62.
66. Rubin DM, Kreider AR, Matone M, et al Risk for incident diabetes mellitus following initiation of second-generation antipsychotics among Medicaid-enrolled youths. *JAMA Pediatr*. 2015 Apr;169(4):e150285.
67. Gonçalves P, Araújo JR, Martel F Antipsychotics-induced metabolic alterations: focus on adipose tissue and molecular mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Jan;25(1):1-16.
68. Lee GA<sup>1</sup>, Rao MN, Grunfeld C The effects of HIV protease inhibitors on carbohydrate and lipid metabolism. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2005 Feb;2(1):39-50.

# KONUŞMA METİNLERİ

## PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ YAN ETKİLERİ

### DENİZ ÖĞÜTMEN KOÇ

GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, GASTROENTEROLOJİ

İlk olarak 1989'da onaylanan proton pompa inhibitörleri (PPI), dünyada en sık kullanılan ilaçlar arasındadır. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından gastroözefajial reflü hastalığı ve Barrett özefagus semptomlarını kontrol etmek ve önlemede, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar ile ilişkili kanama profilaksisinde, peptik ülser hastalığında, Zollinger-Ellison sendromunda aşırı mide asit salgısını kontrol etmek için ve Helicobacter Pylori eradikasyonunda onaylanmıştır. PPI'lar gastrik parietal hücrelerde bulunan hidrojen/potasyum ATPaz enzimine irreversibl olarak bağlanarak gastrik asit üretimini doz bağımlı olarak azaltırlar. Kullanmakta olduğumuz PPI'lar (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol) bezmidazol türevleridir. PPI'ların hepatik sitokrom P450 enzimleri ile metabolize edilmesi bazı kişilerde spesifik ilaç etkileşimlerine yol açabilir. Son çalışmalar PPI ilaçlarının uzun süreli kullanımı ile ilgili olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir. PPI'lara bağlı minör yan etki riski yaklaşık %1-3 olup, klinik çalışmalarda yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranı %1-2 olarak saptanmıştır ve PPI'lar arasında fark bulunmamıştır (1). En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, bulantı, ishal, kabızlık, baş dönmesi ve döküntüdür (2). PPI'lar genellikle iyi tolere edilir ve çoğu zaman uygun endikasyon yokluğunda uzun süreli, bazen yaşam boyu reçete edilmektedir. Ayrıca birçok hasta bu ilaçları tıbbi yardım ve reçete istemeden özgürce ve uzun süreli olarak kullanabilmektedir. Uzun süreli PPI kullanımı sonrası demir ve vitamin B12 eksikliği, hipomagnezemi, toplum kökenli pnömoni ve enterik enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık, hipergastrinemisi, kemik metabolizması bozuklukları, gastrik kanser, gastrik karsinoid ve fundik gland polip gelişiminde artış gibi daha seyrek görülen yan etkiler ile ilgili literatürde makaleler ve olgu raporları yayınlanmıştır (3). Uzun süreli PPI tedavisinden kaynaklanan potansiyel olumsuz etkiler konusunda endişeler artmaktadır. Yaşlı, malnütrisyonu olan, bağışıklık sistemi zayıflamış, kronik hastalığı olan ve osteoporotik hastalar teorik olarak uzun süreli tedavide daha yüksek risk altında olabilir.

#### Proton Pompa İnhibitörleri ve İlaç Etkileşimi

Proton pompa inhibitörleri (PPI) ile klinik olarak ilaç etkileşimleri nadirdir. Bununla birlikte hepatik sitokrom P450 enzimleri üzerinden metabolize olan PPI'lar, bazı kişilerde spesifik ilaç etkileşimlerine yol açabilir. PPI'lardan rabeprazol ağırlıklı olarak non-enzimatik yolla metabolize olur. PPI'ların metabolizmasında görev alan temel enzim CYP2C19 olmakla birlikte daha az oranda CYP3A4 enzimi de katkıda bulunur. Karaciğerde bu enzimler ile metabolize olan ilaçlar, PPI'lar ile birlikte kullanılırsa ilaç etkileşimleri ortaya çıkacaktır. Özellikle diazepam, takrolimus, siklosporin ve teofilin gibi bu enzim sistemlerini kullanan ilaçlar PPI'lar ile birlikte alınırsa ilaç etkileşimi görülebilir, ancak rutin olarak doz ayarlamasına gerek duyulmaz. Fenitoin ve warfarin gibi tedavi doz aralığı dar olan ilaçlarla birlikte PPI kullanımı bu ilaçların plazma seviyelerinin artmasına yol açabilir (4).

Absorbsiyon ve biyoyararlanım için mide asidine ihtiyaç duyan Ketokonazol, Sefpodoxin proxetil, İtrakonazole, Enoxocin gibi ilaçların absorbsiyonu PPI'lar ile birlikte kullanımda azalmaktadır. PPI'lar lokal etkili sukralfatın da etkinliğini azaltırlar. Aksine mide asidi ile yıkılan digoxin PPI'lar ile beraber alınırsa biyoyararlılığı %10 artmaktadır, ancak bu artışın klinik bir önemi olmadığı kabul edilir.

**Klopidogrel** – Klopidogrel antiplatelet aktivitesi, CYP2C19 ile aktivasyon gerektirir ve bazı PPI'lar bu yolla metabolize edilir. PPI'lar ile birlikte kullanımda klopidogrel için direnç potansiyeli vardır, ancak bunun miyokard infarktüsü, trombotik olaylar ve ölüm riskini arttırdığı şu an için tartışmalıdır. 2009 yılında FDA, klopidogrel

# KONUŞMA METİNLERİ

lin aktif metabolitleri üzerinde ve pıhtılaşma önleyici aktivitesi üzerinde inhibe edici etkilerinden dolayı PPI'ların klopidogrel ile birlikte kullanılması durumunda klinisyenlere danışılması kararına vardı. Yapılan tek büyük ölçekli randomize çalışmada (COGENT), klopidogrel ile omeprazolün bir arada kullanımında kardiovasküler olaylarda anlamlı bir artış görülmezken, gastrointestinal olaylarda ki azalma anlamlı olarak kayıt edilmiştir (5). PLATO çalışmasında klopidogrel ile birlikte PPI alan akut koroner sendromlu hastalarda daha yüksek oranda kardiovasküler olaylar görülmüştür. Bununla birlikte, aynı çalışmada PPI'lar ile bilinen herhangi bir etkileşimi olmayan tikagrelor ve PPI kombinasyon tedavisi sırasında ve PPI dışı gastrointestinal ilaçlarla tedavi sırasında da kardiovasküler olaylarda artış tespit edilmiştir. Bu nedenle çalışma bulguları, klopidogrel veya tikagrelor ile birlikte PPI kullanımından kaçınılması gerektiğini desteklememektedir (6). Sağlıklı gönüllüleri içeren 10 laboratuvar çalışmasını ve bununla birlikte 33 klinik çalışmayı içeren sistematik bir gözden geçirme sonuçlarında, klopidogrel alan hastalarda PPI kullanımının klinik sonuç üzerindeki olumsuz etkisinin kanıtlanamayacağı bildirilmiştir (7). Sonuç olarak, mevcut çalışmalardan elde edilen veriler ve sonuçlar çelişkilidir ve yeterince güçlü, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**HIV proteaz inhibitörleri** – PPI'lar belirli HIV (Human Immun Deficiency Virus) proteaz inhibitörlerinin emilimini azaltabilirler. Absorbsiyonu ve biyoyararlanımı için mide asidine ihtiyaç duyan, antiviral ajan Atazanavir'in PPI'lar ile beraber alınması, ilacın absorpsiyonunun ve kan seviyesinin azalmasına ve tedavi etkinliğinin düşmesine neden olacaktır. Atazanavir, günde >20 mg omeprazol dozuna eşdeğer PPI ile kullanılmamalıdır. PPI'lar rilpivirin ile tedavi edilen hastalarda kontrendikedir (2).

**Metotreksat** – PPI'lar yüksek doz metotreksat ile birlikte kullanılırsa, metotreksatın eliminasyonunu geciktirir ve toksisiteye neden olabilir (2).

Sonuç olarak karaciğerde CYP2C19 enzim sistemi ile metabolize olan ilaçlar PPI'lar ile birlikte kullanılmamalıdır ya da iki ilaç kullanımı arasında 4-6 saatlik süre olmalıdır. Ayrıca böyle bir kullanım durumunda CYP2C19 enzim sistemini daha az kullanan esomeprazol veya non-enzimatik yolu ağırlıklı kullanan rabeprazol tercih edilebilir.

## **Proton Pompa İnhibitörleri ve B<sub>12</sub> Vitamin Eksikliği**

Diyetle alınan ve proteine bağlı bulunan B<sub>12</sub> vitaminin emilimi için gastrik aside ihtiyaç vardır. Gastrik asit midede pepsinojeni pepsine dönüştürür ve pepsin de B<sub>12</sub> vitamininin proteinden ayrılarak serbestleşmesini sağlar Serbestleşen B<sub>12</sub> vitamini tükürük orjinal R proteinine bağlanarak duodenuma geçer ve burada alkali ortamda, pankreas enzimleri sayesinde R proteininden ayrılarak intrinsik faktöre bağlanır ve terminal ileumdan emilir (8). Yüksek doz PPI kullanımında mide asit sekresyonu bloke olacağı için B<sub>12</sub> vitamin yetmezliği riski artacaktır. Ancak bu konuda çalışmalardan elde edilen sonuçlar tutarsızdır. Yapılan bir çalışmada dört yıl süre ile düzenli omeprazol kullanımı sonrası B<sub>12</sub> vitamin düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (9). Gastroözefajial reflü hastalığı nedeniyle üç ila yedi yıl süre ile günlük omeprazol alan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası kontrol edilen yıllık B<sub>12</sub> vitamin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. B<sub>12</sub> düzeyleri ile omeprazol dozu veya tedavi süresi arasında da anlamlı ilişki bulunmamıştır (10). Buna karşın başka bir çalışmada, 4,5 yıl boyunca günlük omeprazol alan Zollinger-Ellison sendromlu hastaların tedavi sonrası B<sub>12</sub> düzeylerinde düşüş kayıt edilmiştir (11). Özellikle yaşlı hastalarda uzun süreli PPI kullanımı ile B<sub>12</sub> vitamin düzeylerinde düşüş olduğu bildirilse de çalışmaların çoğu retrospektif ve olgu raporu şeklindedir (12). Elzen ve ark., 65 yaş ve üstü bireylerde uzun süreli PPI kullanımı ile B<sub>12</sub> vitamin düzeyleri arasında ilişki bulamamışlardır (13). Normal diyetle beslenenler ihtiyaçtan daha fazla B<sub>12</sub> aldıkları için uzun süreli PPI kullanımında B<sub>12</sub> vitamin eksikliği beklenmemektedir ve mevcut rehberler, uzun süreli PPI tedavisi alan hastalarda B<sub>12</sub> vitamini seviyelerinin izlenmesini önermemektedir (14). Ancak yaşlı, malnütrisyonlu hastalarda izlem önerilebilir.

## **Proton Pompa İnhibitörleri ve Demir Eksikliği**

Diyette demir non-hem ve hem olarak bulunur ve demir ihtiyacının çoğu non-hem demirden sağlanır. Non-hem demirin çoğunluğunu oluşturan Ferrik (Fe<sup>+++</sup>) form mide asidi ve askorbik asit etkisiyle ferröz (Fe<sup>++</sup>) forma indirgen demir duodenumdan emilir (4). Aklorhidrik hastalarda, atrofik gastritte, vagotomi ve mide rezeksiyonu olan-

larda demir emilimi azalmaktadır (9). PPI'lar, mide asit supresyonu yapmaları nedeniyle azalan demir emilimi ile ilişkilendirilmiştir. Sıçan modelinde, omeprazol ile tedavi edilen sıçanlar demirden fakir diyetle beslendiklerinde demir emilimi azalırken, normal diyetle beslendiklerinde anlamlı farklılık görülmemiştir (15). Zollinger Ellison sendromu nedeniyle altı yıldır PPI kullanan hastalarda demir eksikliğine rastlanmamıştır (11). Hemokromatoz hastalarında uzun süreli PPI kullanımı ile demir emiliminin ve flebotomi ihtiyacının azaldığını desteleyen bazı veriler vardır (16). Kabul edilebilir bir ferritin seviyesini korumak için gerekli olan yıllık flebotomi miktarı, PPI kullanımı sonrası 2,5 L'den 0,5 L'ye düşmüştür. PPI kullanımına sekonder demir eksikliği teorik olarak mümkün olsa da, bu sadece hemokromatoz gibi aşırı demir emilimi durumlarında klinik olarak anlamlı olmaktadır. Bunun dışındaki durumlarda PPI kullanımına bağlı demir eksikliği geliştiği gösterilememiştir. Ancak oral demir desteği gerektiren PPI kullanan hastalarda demir desteği için daha yüksek bir doza veya daha uzun bir takviye süresine ihtiyaç duyulabilir (17). Şu anda, PPI kullanan bireylerde demir eksikliği için rutin taramayı önerecek yeterli veri yoktur.

## **Proton Pompa İnhibitörleri ve Hipomagnezemi**

Ağırlıklı olarak intrasellüler bir katyon olan magnezyum (Mg) dengesi, ince bağırsaklardan pasif difüzyon ve aktif transport mekanizması ile absosbsiyon ve renal ekskresyon işlevi ile sağlanır. PPI kullanımı ile ilişkili hipomagnezemi oldukça nadirdir ve intestinal emilim azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (18). Hipomagnezemi bezmidazol türevi PPI kullanımı ile tarif edilmiş (kuvvet sırasına göre: rabeprazol, esomeprazol, omeprazol, lansoprazol ve pantoprazol) ve kullanılan PPI, başka bir PPI ile değiştirildiğinde hipomagnezemi tekrarlamıştır (6). Hipomagnezemi riski, çoğunlukla uzun süreli PPI kullanan (genellikle 1 yıldan uzun) hastalarda görülür, ancak PPI tedavisine başlandıktan sonraki bir yıl içinde de hipomagnezemi görülen vakalar bildirilmiştir (19). Toplam 109.798 hastayı içeren dokuz gözlemsel çalışmanın meta-analizi, PPI kullanan hastalarda hipomagnezemi gelişme riskinin, kullanmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir (20). PPI kesilince 1-2 haftada düzelmekte, ilaç yeniden başlanınca tekrarlamaktadır (6). 2011 yılında FDA, uzun süreli PPI tedavisi alan hastalarda Mg düzeylerinin izlenmesini önerdi. Bir yıl gibi uzun süreli PPI kullanması gerekli hastalarda ve PPI kullanımı ile birlikte hipomagnezemi ile ilişkili diüretik gibi başka bir ilaç kullanan hastalarda, PPI başlanmadan önce Mg düzeyleri bakılmalı ve sonrasında da takip edilmelidir Test sıklığı klinik öyküye ve hipomagnezemi belirtilerinin varlığına dayanmaktadır. Örnek olarak, aritmi veya QT aralık uzaması öyküsü olan hastalarda, altı ayda bir magnezyum seviyelerini bakılmalıdır (2).

## **Proton Pompa İnhibitörleri ve Kemik Metabolizması**

Kalsiyum karbonat gibi çözünmeyen kalsiyumun emilimi için asit ortam gereklidir ve mide asit salgısını azaltan ilaçlar (PPI'lar ve H2 reseptör antagonistleri) kalsiyum emilimini azaltabilir. Omeprazol ile yapılan çalışmaların bazılarında postmenopozal kadınlarda kalsiyum emiliminin azaldığı gösterilmiştir (21), ancak bu sonuç bütün çalışmalarda elde edilememiş, sağlıklı bireylerde omeprazol alımı ile diyet (süt ve peynir) kalsiyum emiliminde azalma olmamıştır (22). Yakın zamanda yapılan büyük prospektif bir çalışmada, PPI kullanımı erkeklerde kalça kemiği yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir azalma ile ilişkili bulunmuş, bu farklılıklar kadınlarda gözlenmemiştir (23). PPI'nın indüklediği hipoklorhidri osteoklastik aktiviteyi artırabilir (2). Bu artışın kemik mineral yoğunluğu üzerinde koruyucu etkisi olduğu düşünülse de, mikro kırık onarımını engelleyerek kırık riskini artırabilir ve bozulmuş kemik onarımından dolayı tekrarlayan kırıklara neden olabilir (19). Çok sayıda çalışma, PPI kullananlarda artmış kemik kırığı riskini bulmuştur. Vaka-kontrol ve kohort çalışmalarının meta-analizlerinde, PPI alan hastalarda kalça, omurga ve herhangi bir bölge kırığı riskinde anlamlı bir şekilde artış tespit edilmiştir (24). On sekiz gözlem çalışmasının değerlendirildiği bir meta-analizde PPI kullanımı, %26 artmış kalça kırığı, %58 artmış omurga kırığı ve %33 herhangi bir bölgede artmış kırık riski ile ilişkili bulunmuştur (25). Buna karşın geniş kapsamlı bir prospektif çalışmada (WHI çalışması), PPI kullanımı artmış vertebra, el bileği ve total kırık riski ile ilişkilendirilmiş, ancak kalça kırığı ile PPI kullanımı arasında ilişki bulunamamıştır (26). Büyük bir vaka kontrol çalışmasında, diğer risk faktörleri olmayan hastalarda, kalça ve femur kırık riski ile PPI kullanımı arasında ilişki bulunamazken, bazal osteoporoz ve steroid kullanımı gibi risk faktörleri bulunan hastalarda PPI kullanımı ile artmış kalça kırığı riski tespit edilmiştir (27). Aklorhidri ve B12 vitamin eksikliğinin başlıca klinik belirtilerini oluşturduğu pernisiyöz anemili hastalarında kalça kırığı riskinin arttığı görülmüştür. B12 seviyelerinin düzeltilmesinden sonra

# KONUŞMA METİNLERİ

da risk artışının yıllarca devam etmesi, altta yatan nedenin kronik mide asidi baskılanması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (28).

PPI kullanımı ile kalsiyum absorpsiyonu ve kırık riski arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar tutarsız olsa da osteoporotik veya steroid kullanan hastalarda PPI kullanımı kırık riskini arttırabilir. Nitekim FDA bu konularda "belirsizlik" olduğunu kabul etmiş ve 2010 yılında PPI kullanımı ile artan omurga, el bileği ve kalça kırıkları riski konusunda bir uyarı yayınlamıştır. Bugün için uzun dönem PPI kullanan hastalarda osteoporoz profilaksisi ya da kemik mineral dansitesi taraması önerilmez. Bununla birlikte uzun süreli PPI kullanımında artan kırık riskini düşündürecek çok sayıda çalışma olması, hastalarda PPI tedavisi verilirken risk ve yararın değerlendirilmesini gerektirmektedir. PPI alan hastalarda kalsiyum takviyesi gerektiğinde, kalsiyum sitrat gibi absorpsiyon için asit gerektirmeyen kalsiyum takviyeleri kullanılmalıdır.

## Proton Pompa İnhibitörleri ve Enterik Enfeksiyonlar

Gastrik asit, gıdalarla alınan mikroorganizmaların inaktivasyonunda vücudumuzun başlıca defans mekanizmasıdır ve patojenlerin mide ve bağırsakta kolonizasyonuna karşı önemli bir bariyerdir. PPI'lar, mide asit sekresyonunu inhibe ederek, mide boşalmasını geciktirerek ve mide mukus vizkozitesini azaltarak savunma sistemi üzerine olumsuz etki yaparlar. PPI'ların ayrıca lökositlerin endotel hücrelere adezyonunda azalma, nötrofil fagositozisinde inhibisyon ve bakterisidal etkisinde azalmaya yol açtıkları bildirilmektedir (4, 29). Sağlıklı bireylerde PPI kullanımı sonrası gastrik bakteriyel konsantrasyonun arttığı gösterilmiştir İki hafta boyunca omeprazol alan sağlıklı deneklerde artan mide bakteri konsantrasyonu, omeprazolün kesilmesi ile tersine çevrilmiştir (30).

İshal, PPI'ların en sık bildirilen yan etkisidir ve en sık ilaç bırakma nedenidir. Görülme sıklığı %3,7 ile 4,1 arasında değişmektedir (19, 31). Bu hastalarda ishal nedeni Salmonella, Campylobacter ve Clostridium difficile olabilir.

Salmonella ve Campylobacter aside duyarlı mikroorganizmalardır. Yapılan çalışmada omeprazol kullanımı ile aside daha duyarlı olan Campylobacter enfeksiyon riskinin 10 kat arttığı bildirilmiştir. Mide asidini daha az azaltan H2 reseptör antagonistleri (H2RA) ile aynı ilişki görülemediği (32). PPI kullananlarda Campylobacter enfeksiyonu gelişim riskini belirlemek için yapılan altı çalışmada 1,6 ile 11,7 arasında değişen risk oranları (RR) ve Salmonella enfeksiyonu için yapılan dört çalışmada 1,6 ile 8,3 arasında değişen risk oranları bildirilmiştir (33). 11.280 hastada Salmonella, Campylobacter ve diğer enterik enfeksiyonları değerlendiren altı çalışmanın meta-analizinde, mide asidini baskılayıcı ilaçlar ile enterik enfeksiyon risk artışı arasında ilişki bildirilmiştir. Bu ilişki, H2RA kullanımına kıyasla PPI kullanımı için daha büyük oranda tespit edilmiştir (34).

Clostridium Difficile (C. Difficile) enfeksiyonu riski ileri yaş ve antibiyotik kullanımı ile artar ve yatan hastalarda gastrointestinal enfeksiyonların en sık nedenlerinden biridir. PPI kullanımı, antibiyotik kullanımı olmasa bile, C. Difficile enfeksiyonu riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. (35). Bir meta-analizde, mide asit baskılanması tekrarlayan C. Difficile enfeksiyonu riskinin artması ile önemli derecede ilişkili bulunmuştur (36). Artan riskin H2RA'ne kıyasla PPI kullanımında daha fazla olduğu bildirilmiştir. C. Difficile ve PPI kullanımı arasındaki ilişkinin, alkali gastrik PH'da C. Difficile vejetatif formunun hayatta kalması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. PPI kullanıcılarında oluşan ince bağırsakta bakteriyel çoğalma, konjuge olmayan safra asitlerinin lümen konsantrasyonunu arttırır ve bu da C. Difficile sporlarının toksin salgılayan vejetatif forma dönüşmesine yol açabilir (3). 288.620 hasta ile yapılan 23 çalışmanın gözden geçirilmesi, PPI alan hastalar arasında C. Difficile insidansında %65 artış olduğunu bulmuş (37), PPI kullanımı ile C. Difficile nüksü arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (2).

Hipoklorhidri, aside duyarlı Giardia lamblia için risk faktörüdür ve PPI kullanımı ile mide Giardiasis'i gelişen hastaların nadir vaka raporları bildirilmiştir (38, 39).

Sonuç olarak gastrik asit vücudun nonspesifik en önemli savunma mekanizmalarından biridir ve asit supresyonunun çeşitli patojenlerin enfeksiyon riskini arttırdığına dair kanıtlar vardır. Uzun süreli PPI tedavisinin riskleri ve yararları özellikle yaşlı ve yatan hastalarda dikkate alınmalı ve tekrarlayan enterik enfeksiyonların varlığında PPI tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Proton Pompa İnhibitörleri ve Spontan Bakteriyel Peritonit

PPI kullanımına bağlı olarak ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalması gelişen olguların %25'inde bağırsakta permeabilite artışının geliştiği ve bunun da bakteriyel translokasyonu arttırarak spontan bakteriyel peritonite (SBP) neden olduğu gösterilmiştir. Dekompanse, asitli karaciğer sirozlu olgularda PPI kullanımında dikkatli olunmalıdır (4).

## Proton Pompa İnhibitörleri ve Toplum Kökenli Pnömoni

Midenin asidik ortamı Helicobakter pylori dışında diğer bakterilerin kolonize olmasını engellemektedir. Mide asidi baskılanır ve hipoklorhidrik ortam oluşursa bakteriler öldürülemez ve çoğalmaya başlarlar. Mide pH'sı 4'ün üzerinde olduğunda Lactobacillus'lar ve Streptococcus'lar, pH 5'in üzerinde ise diğer türler çoğalabilmektedir. Bu da mikroaspirasyonlar yoluyla akciğerde kolonizasyona neden olabilir. PPI kullanımı ile mide pH'ı arttıkça, ağız ve orofarenks florasında bulunan bakterilerin midede kolonize olarak üremeleri kolaylaşmaktadır. PPI'lar gastrointestinal floranın yanı sıra kandan difüzyon yoluyla tükürüğe geçerek oro-farengo-larengeal floradaki dengeyi de bozabilir ve fırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırlayabilirler. H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPaz aktivitesi sadece midenin parietal hücrelerinde değil, aynı zamanda solunum sisteminde larengeal seromüsinöz glandlar ve akciğer mukus glandlarında da bulunur. PPI'lar solunum sistemi H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPaz aktivitesini bloke ederek pH'ı yükseltir ve ortamı bakterilerin çoğalması için uygun hale getirir (4, 19). Ayrıca PPI'ların nötrofillerin işlevini ve natural killer hücrelerin aktivitesini bozabileceği gösterilmiştir (40). Bazı çalışmalarda PPI kullanımı ile toplum kökenli pnömoni gelişimi arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Otuz bir çalışmanın sistematik gözden geçirilmesi sonucunda, PPI kullanımı ile genel pnömoni riskinin arttığı bildirilmiştir. İlginç olarak, PPI kullanımı ile pnömoni riskinde en çarpıcı artış ilk haftada gözlenmiş, 30 ila 180 gün arasında risk ise hala anlamlı olmakla birlikte azalmıştır (41). Asit baskılayıcı ilaç kullananlarda kullanmayanlara göre enfeksiyon olasılığı 2,34 kat, doktora başvurma oranı 3,72 kez ve antibiyotik kullanma ihtiyacı 4,19 kat artmış olarak bulunmuştur (42). Bununla birlikte diğer çalışmalar destekleyici olmamıştır. Son zamanlarda yapılan otuz çalışmanın analizinde, esomeprazol kullanımı ile toplum kökenli solunum yolu enfeksiyonu arasında nedensel ilişki bulunamamıştır (43). Hastanede tedavi gören 65 yaş ve üzeri hastalarda, PPI kullananlar ile kullanmayanlar arasında pnömoni prevalansında anlamlı fark bulunamamıştır (44).

Toplam olarak kanıtlar ve toplum merkezli çalışmalar, PPI kullanımı ile ilişkili toplum kökenli pnömoni riskinde önemli bir artışı desteklememektedir, ancak tamamen dışlamak da mümkün değildir. Özellikle kronik akciğer hastalığı olan yaşlı hastalarda, immunsupressif ilaç alanlarda, sigara içenlerde ve toplum kökenli pnömoni için diğer risk faktörleri olan hastalarda PPI'ları kullanırken dikkatli olmak gerekir.

## Proton Pompa İnhibitörleri ve Hipergastrinemi

PPI kullanımında gastrik asit baskılanmasına cevap olarak negatif feedback ile gastrin üretimi artar. Son zamanlarda yapılan, 16 çalışmayı içeren bir sistematik derlemede, uzun süre (>3 yıl) PPI kullanımında ortalama gastrin seviyelerinin normalin üst sınırının 1 ila 3 katına yükseldiği gösterilmiştir (45). Serum gastrin seviyeleri çoğu hastada 400 ng/L'den daha azdır ve PPI bırakılması ile hızlı bir şekilde normale döner, ancak bazı hastalarda değerler 400-4000 ng/L kadar yükselebilir ve bu hastalarda PPI kesilmesi ile düşüş daha yavaş veya inkomplettir (46). Uzun süreli PPI kullanımında gelişen hipergastrinemi nedeniyle ilacın ani olarak kesilmesi rebound asit hipersekresyonuna ve tedavi öncesi semptomların tekrarlamasına veya bazı hastalarda yeni başlayan dispeptik semptomların gelişimine neden olabilir. Rebound asit hipersekresyonunun normale dönmesi 2-3 ay sürebilir, bu nedenle uzun süreli kullanım sonrası PPI'lar kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir (47).

Gastrin hormonunun birçok doku üzerine trofik etkisi vardır ve bu nedenle PPI kullanımının gastrik polip, gastrik kanser, gastrik karsinoid ve kolon kanseri riskini arttırabileceği ileri sürülmüştür.

## Proton Pompa İnhibitörleri ve Fundik Gland Polipleri

Fundik gland polipleri (FGP) en sık görülen gastrik poliplerdir ve genel popülasyonun %1,9'unda, ailesel adenomatöz polipozisli hastaların %84'ünde bulunur (48). Uzun süre PPI kullananlarda (> 1 yıl) gelişen pariyetal hücre hiperplazisi ve protrüzyonu fundus glandlarında tıkanmaya ve sonrasında balonlaşmaya ve polipoid görünüme



neden olur. FGP'nin sadece H. Pylori enfeksiyonu olmayan hastalarda geliştiği görülmektedir. Bunun nedeni H. Pylori proteazı tarafından tıkanıklıkların kırılması, salgı bezlerinin açılması olabilir (49). On iki aydan daha uzun süreli PPI kullanımı ile FGP insidansı %1 ila 36 arasında değişmektedir (19). Jalving ve ark, PPI kullanımı ile FGP riskinin dört kat arttığını ve PPI'in kesilmesi sonrası poliplerin gerilediğini kaydetmişlerdir (50). En az dört hafta boyunca PPI tedavisi alan ve H. Pylori enfeksiyonu olmayan 2251 hasta ve kontrol grubu olarak çalışılan 28.096 hastanın dahil edildiği çok geniş bir retrospektif çalışmada PPI kullanımı ile daha fazla FGP gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır (51). Mevcut veriler, bu poliplerin büyük çoğunluğunun iyi huylu olduğunu göstermektedir ve FAP hastalarında uzun süreli PPI kullanımının ek displazi riski oluşturup oluşturmadığı konusunda yeterli kanıt yoktur. Yine de uzun süreli PPI kullanımı olan FAP hastaları teorik risk nedeniyle yakından izlenmelidir.

## **Proton Pompa İnhibitörleri ve Gastrik Karsinoid**

Uzun süre PPI kullanımıyla oluşan hipergastrinemi, hastaların %10-20'inde oksintik mukozadaki enterokromafin benzeri (ECL) hücrelerin hiperplazisini tetikler (52). ECL hücre hiperplazisinin H. Pylori ile enfekte hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (45). Ancak uzun süreli PPI kullanımına bağlı olarak insanlarda karsinoid gelişimi bildirilmemiştir Omeprazol ile 11 yıla kadar tedavi edilen hastalar, enterokromaffin benzeri hücre hiperplazisi göstermiş, buna karşın displazi veya neoplastik değişiklikler gözlenmemiştir (53). ECL hücrelerinin genel olarak mide kanseri gelişiminde çok az rol oynadığı düşünülse de, ECL hücreli nöroendokrin tümörler (NET) ve adenokarsinomlar bazı pernisiyöz anemili vakalarda gözlenmiştir (54). Bununla birlikte daha sonra bazı çalışmalar özellikle diffuz tip mide adenokarsinomlarının bir kısmının gerçekten ECL hücrelerinden geliştiğini ileri sürmüştür (55). Bir çalışmada şiddetli hipergastrinemili mide adenokarsinomlu hastaların neredeyse tümünde malign NET olduğu gösterilmiştir (56).

## **Proton Pompa İnhibitörleri ve Gastrik Kanser**

Gastrin, mide mukozasında trofik etkiler yapar. Hipergastrinemi ve kronik atrofik gastritle seyreden pernisiyöz anemide gastrik adenokarsinom riskinin arttığı bildirilmesine karşın (57) Zollinger-Ellison sendromu ve post-vagotomi gibi diğer hipergastrinemi durumlarında mide adenokarsinom riskinde artış gösterilmemiştir (58, 59). H. Pylori, gastrik asit salgısı bozulmadan tipik olarak antral mukus katmanını kolonize eder ve antral baskın intestinal metaplazi ve gastrik kansere yatkın olabilen gastrit ile ilişkilidir (60). PPI kullanımı ile asit salgısı azaldığında ise H. Pylori mide korpusta kolonize olur ve korpus baskın gastrit ile sonuçlanır (61). Bu değişiklik, atrofik gastrite yol açan korpus bezi kaybı sürecini hızlandırabilir. Bunun mide kanseri riskini arttırdığı tartışmalıdır.

Fundoplikasyon veya omeprazol ile tedavi edilen başlangıçta atrofik gastritleri olmayan iki ayrı reflü özefajit hasta grubu karşılaştırıldığında, fundoplikasyon ile tedavi edilen H. Pylori pozitif ve negatif hasta gruplarının hiçbirinde atrofik gastrit gelişmezken, omeprazol ile tedavi edilen H. Pylori ile enfekte 59 hastanın 18'inde atrofik gastrit gelişmiştir (62). Lundell ve ark, yedi yıl boyunca yapılan uzun bir takip süresinde omeprazol ile tedavi edilen H. Pylori pozitif hastalarda mukozal inflamasyon ve atrofi değişiklikleri olduğunu bildirmişlerdir (63). Korpus gastriti ve gastrik atrofi adenokanser gelişiminde majör risk faktörü olmakla birlikte H. Pylori pozitif bireylerde düşük mide asiditesinin gastrik kanser riskini artırdığını gösteren kohort çalışma yoktur (3).

Mide asit supresyonu yapan PPI'lar, H. Pylori dışı bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olarak midede kronik iltihaplanmayı alevlendirebilir ve atrofik gastrit için bir risk faktörü oluşturabilirler (64). H. Pylori ve H. Pylori dışı bakteri enfeksiyonlarının bir arada olması sinerjistik etki ile sitokinlerin (interlökin-1, beta ve interlökin-8) yüksek serum seviyelerini indükler ve atrofik gastrit riskini artırır. Yakın zamanlı retrospektif bir çalışmada H. Pylori eradikasyon tedavisi almış bireylerde PPI kullanımı ile gastrik kanser arasındaki ilişki değerlendirilmiş, PPI kullanımı ile gastrik kanser arasında ilişki bulunurken H2RA ile gastrik kanser arasında ilişki tespit edilememiştir. PPI kullanımı süresince riskin arttığı bildirilmiştir (65).

Bugünkü bilgilerimize göre H. Pylori enfeksiyonunun mevcudiyeti, mide kanseri riskinin PPI' lardan daha önemli bir belirleyicisidir ve PPI ile ilişkili gastrik kanserlerin, H. Pylori ile ilişkili mide hasarının altından ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Maastricht konsensüs paneli uzun süreli PPI tedavisi gerektiren hastalarda H. Pylori era-

# KONUŞMA METİNLERİ

dikasyonunu önermektedir. Ancak "American College of Gastroenterology" bu öneriyi desteklememiştir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Proton Pompa İnhibitörleri ve Kolon Kanseri

Gastrin hormonu trofik ve proliferatif etki ile normal ve malign kolonik epitel hücrelerinin büyümesini teşvik edebilir (66) ve hayvan çalışmaları hipergastrineminin kolorektal kanserin öncüsü olan adenom progresyonunu destekleyebileceğini göstermiştir (67). Renga ve ark, Zollinger-Ellison hastalarında hipergastrinemi etkisi ile rektal hücre proliferasyonu kaydetmişlerdir (68). Bu bulgulara rağmen, klinik çalışmalar artmış kolorektal kanser riski ile PPI kullanımı arasındaki ilişkiyi desteklememiştir. Uzun süre PPI kullanan hastalarda, kolon adenomatöz poliplerinin sıklığının, büyümesinin veya histolojisinin etkilenmediği bildirilmiştir (69). 120.091 hastayı içeren bir meta-analizde genel PPI kullanımı ile kolorektal kanser arasında ilişki bulunamamıştır. Ayrıca, PPI kullanımının 1 yıllık veya daha uzun süreli kümülatif süresi ile kolorektal kanser riskinde artış gösterilememiştir (70). Hipergastrinemi ile kolorektal kanser gelişme riski arasında potansiyel bir ilişki olduğunu öne süren teorik ve in vitro veriler olsa da bugüne kadar yapılan klinik çalışmalar bunu desteklememiştir. Bu konuda uzun süreli PPI kullanan hastaların daha büyük örneklerini içeren ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Proton Pompa İnhibitörleri ve Demans

Bazı çalışmalar PPI kullanımı ile demans arasında anlamlı bir ilişki bulsa da, diğerleri herhangi bir ilişki bulamamışlardır (71, 72). Haenisch ve ark, 75 yaş ve üstü 3327 hastada yaptıkları değerlendirmede PPI alımının demans riskini arttırdığını göstermişlerdir (71). Başlangıçta demansı olmayan 75 yaş ve üstü 73.679 katılımcının analiz edildiği prospektif bir kohort çalışmasında, düzenli PPI tedavisi alan ve almayan hastalar karşılaştırılmış ve PPI tedavisi alan hastaların anlamlı derecede artmış demans riski taşıdıkları bulunmuştur (73). Bununla birlikte yakın zamanlı bir çalışmada PPI kullanımı ile kognitif fonksiyonlar arasında ilişki bulunmamış ve çalışmanın verileri PPI kullanımının demans riskini arttırdığını desteklememiştir (74). Finlandiya genelindeki sağlık hizmetleri kayıtlarından elde edilen verilere göre de, PPI kullanımı ile Alzheimer hastalığı arasında klinik olarak anlamlı bir ilişki bulunamamış, uzun süreli kümülatif kullanım veya daha yüksek dozlarda kullanım için sonuçlar doz-cevap ilişkisini göstermemiştir (75).

Alzheimer hastalığının patogenezinde beyinde amiloid-b peptidlerin birikimi rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar, lansoprazol kullanımının farelerin beyinlerinde daha yüksek düzeylerde amiloid-b düzeylerine yol açtığını göstermiştir (76). Ek olarak, PPI kullanımında görülen B12 vitamini eksikliği demansa ve nörolojik semptomlara yol açabilir. PPI kullanımı ile demans arasındaki ilişkiyi ve nedensel mekanizmayı araştırmak için kapsamlı prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Proton Pompa İnhibitörleri ve Böbrek Hastalığı

PPI'ler akut interstisyel nefrite (AIN) neden olabilir (77, 78). Bu hastalığın PPI'lara veya metabolitlerine karşı gelişen hipersensitif immun reaksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir (4). PPI kullanımına bağlı AIN doza bağımlı değildir ve aynı veya ilgili bir ilaca ikinci bir maruz kalma durumunda nüks veya alevlenme olabilir (2). Semptomlar bazen PPI kullanımından birkaç ay sonra ortaya çıkabilir. Altmış altı yaş ve üzeri, 290.592 bireyin dahil edildiği bir çalışmanın sonuçlarında, PPI tedavisi alan yaşlı erişkin popülasyonda akut böbrek hasarı gelişim riski 2,5 kat, akut interstisyel nefrit riski 3 kat artış göstermiştir (79).

PPI kullanımı ayrıca kronik böbrek hastalığı (KBH) ve son dönem böbrek hastalığı riski ile de ilişkilendirilmiştir (80, 81). Bununla birlikte, PPI kullanımı ile KBH riski arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizma bilinmemektedir. Ateroskleroz Risk Toplulukları'na katılan normal böbrek fonksiyonuna sahip 10.482 katılımcının ortalama 13,9 yıl takip edildiği prospektif bir çalışmada PPI kullanımı ile kronik böbrek hastalığı riskinde artış gösterilmiş ve günde bir kez kullanıma göre iki doz PPI kullanımı daha yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir (81). Retrospektif bir analizde yeni PPI ve H2RA kullanan bireylerde kreatinin ve glomerul filtrasyon hızı (GFR) seviyeleri ortalama 2,7 yıl süre boyunca izlenmiş, PPI kullananlarda H2RA kullananlara göre kreatinin seviyeleri için iki kat artan risk ve GFR hızında %30 veya daha fazla düşüş görülmüştür. PPI kullanımı ayrıca son dönem böbrek hastalığı ve akut böbrek

# KONUŞMA METİNLERİ

hasarı gelişim ile de ilişkili bulunmuş, PPI'a kümülatif maruziyet ile KBH'na ilerleme riski arasında dereceli bir ilişki tespit edilmiştir (82). PPI kullanımı ile KBH'nin gelişimi ve kötüleşmesi arasındaki etyolojik ilişkiyi daha iyi tanımlamaya yardımcı olmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Sonuç

PPI'lar gastroözefajial reflü hastalığının yönetiminde, üst gastrointestinal ülser tedavisinde, aspirin veya nonsteroid antienflamatuvar ilaçların kullanımında oluşan kanama riskinde büyük yarar sağlamaktadırlar. Bununla birlikte son zamanlarda çok sayıda hastanın, fayda sağlaması beklenmeyen koşullar veya semptomlar için gereksiz yere PPI aldığı gözlenmektedir. Ayrıca uygun endikasyonlar için PPI tedavisi alan birçok hasta, bu ilaçları günlük yüksek dozlarda almakta ve çok uzun süreli kullanılmaktadırlar. PPI'lar iyi tolere edilip, iyi bir güvenlik profili ortaya koymakla birlikte, uzun süreli PPI kullanımı çeşitli güvenlik kaygıları ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bildirilen yan etkiler ile ilgili delillerin çoğu gözlemsel çalışmalara ya da olgu raporlarına dayanmaktadır. Buna karşın yaşlı, malnütrisyonlu, osteoporotik, immun yetmezliği ve kronik hastalığı olan hastalarda uzun süreli PPI kullanımı riski arttırabilir. PPI kullanımında yararlar ve riskler göz önüne alındığında, net endikasyonu olan hastalarda etkili olan en düşük dozda tedavi devam etmelidir. Böylece PPI kullanımı ile ilişkili potansiyel faydalar, herhangi bir olumsuz etkiden ağır basar.

## Kaynaklar

1. Laine L, Ahnen D, McClain C, et al. Potential gastrointestinal effect of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:651-68. Doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00768.x
2. Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. *UpToDate*.
3. Özer B. Uzun Süreli Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı ve Yan Etkileri. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2011;18:159-164
4. Özden A. Proton Pompa İnhibitörleri ve Kullanım Güvenirliği *Güncel Gastroenteroloji* 17/3. 2013;179-201
5. Vaduganathan M, Cannon CP, Cryer BL, et al. Efficacy and Safety of Proton-Pump Inhibitors in High-Risk Cardiovascular Subsets of the COGENT Trial. *Am J Med*. 2016;129(9):1002-5. Doi: 10.1016/j.amjmed.2016.03.042
6. Goodman 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 Feb 28;125(8):978-86. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032912.
7. Focks JJ, Brouwer MA, Van Oijen MGH, et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review. *Heart*. 2013;99(8):520-7. Doi: 10.1136/heartjnl-2012-302371.
8. Festen HP. Intrinsic factor secretion and cobalamin absorption. *Physiology and pathophysiology in the gastrointestinal tract*. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1991;188:1-7. Doi: 10.3109/00365529109111222
9. Koope H. Metabolic consequences of long-term inhibition of acid secretion by omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6: 399-406. Doi: 10.1111/j.1365-2036.1992.tb00553.x
10. Schenk BE, Festen HP, Kuipers EJ, et al. Effect of short and long-term treatment with with omeprazole on the absorption and serum levels of cobalamin. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 541-5. Doi: 10.1046/j.1365-2036.1996.27169000.x
11. Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, et al. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med*. 1998;104:422-430. Doi: 10.1016/s0002-9343(98)00087-4
12. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J Am Med Dir Assoc* 2008; 27: 491-7. Doi: 10.1016/j.jamda.2007.10.004
13. den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:491-497. Doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03601.x
14. Nehra AK., Alexander JA., Loftus CG, et al. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc*. 2018 Feb;93(2):240-246. Doi: 10.1016/j.mayocp.2017.10.022

# KONUŞMA METİNLERİ

15. Golubov J, Flanagan P, Adams P. Inhibition of iron absorption by omeprazole in rat model. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 405-8. Doi: 10.1007/bf01298866
16. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, et al. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007; 56: 1291-5. Doi: 10.1136/gut.2006.108613
17. Ajmera AV, Shastri GS, Gajera MJ, et al. Suboptimal response to ferrous sulfate in iron-deficient patients taking omeprazole. *Am J Ther.* 2012 May;19(3):185-9. Doi: 10.1097/MJT.0b013e3181f9f6d2
18. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, et al. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Dec;36(11-12):1109. Doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05201.x
19. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy. *Dig Dis Sci* (2011) 56:931-950 DOI 10.1007/s10620-010-1560-3
20. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Renal Failure*, 2015;37:7, 1237-1241, Doi: 10.3109/0886022X.2015.1057800
21. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med.* 2005 ;118(7):778-81. Doi: 10.1016/j.amjmed.2005.02.007
22. Wright MJ, Sullivan RR, Gaffney-Stomberg E, et al. Inhibiting Gastric Acid Production Does Not Affect Intestinal Calcium Absorption in Young, Healthy Individuals: A Randomized, Crossover, Controlled Clinical Trial. *J Bone Miner Res.* 2010 Oct; 25(10): 2205-2211. Doi: 10.1002/jbmr.108
23. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int.* 2008;83:251-259. Doi: 10.1007/s00223-008-9170-1
24. Rosen HN. Drugs that affect bone metabolism. UpToDate
25. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):339-347. Doi: 10.1007/s00198-015-3365-x
26. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2010 May 10;170(9):765-71. Doi: 10.1001/archinternmed.2010.94
27. Corley DA, Kubo A, Zhao W, et al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology.* 2010;139:93-101. Doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.055
28. Merriman NA, Putt ME, Metz DC, et al. Hip fracture risk in patients with a diagnosis of pernicious anemia. *Gastroenterology.* 2010;138:1330-1337. Doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.007
29. Holt TL, Coombes ID, Pillans PI, et al. Neutropenia associated with omeprazole. *Med J Aust.* 1999;170:141-142
30. Sharma BK, Santana IA, Wood EC, et al. Intra-gastric bacterial activity and nitrosation before, during, and after treatment with omeprazole. *Br Med J* 1984; 289: 717-9. Doi: 10.1136/bmj.289.6447.717
31. Claessens AA, Heerdink ER, van Eijk JT, et al. Characteristics of diarrhoea in 10, 008 users of lansoprazole in daily practice: which co-factors contribute? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11:703-708. Doi: 10.1002/pds.769
32. Neal KR, Scott HM, Slack RC, et al. Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study. *BMJ.* 1996;312:414-415. Doi: 10.1136/bmj.312.7028.414
33. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology* 2017;153:35-48. Doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.047
34. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2047-2056. Doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01275.x
35. Cao F, Chen CX, Wang M, et al. Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 2018;98(1):4-13. Doi: 10.1016/j.jhin.2017.08.017.
36. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107(7):1011-9. doi: 10.1038/ajg.2012.108.

# KONUŞMA METİNLERİ

37. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152(4):706-715. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.031.
38. Kader SA, Mansour AM, Mohran Z, et al. A study on the relation between proton pump inhibitor and gastric giardiasis. *J Egypt Soc Parasitol*. 1998;28:149-157.
39. Reynaert H, Fernandes E, Bourgain C, et al. Proton-pump inhibition and gastric giardiasis: a causal or casual association? *J Gastroenterol*. 1995;30:775-778.
40. Aybay C, Imir T, Okur H. The effect of omeprazole on human natural killer cell activity. *Gen Pharmacol*. 1995;26:1413-1418. Doi: 10.1016/0306-3623(94)00301-3
41. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183(3):310-319. Doi: 10.1503/cmaj.092129
42. Laheij RJ, Van Ijzendoorn MC, Janssen MJ, et al. Gastric acid-suppressive therapy and community-acquired respiratory infections. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:847-851. Doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01744.x
43. Estborn L, Joelson S. Occurrence of community-acquired respiratory tract infection in patients receiving esomeprazole: retrospective analysis of adverse events in 31 clinical trials. *Drug Saf*. 2008;31:627-636. Doi: 10.2165/00002018-200831070-00008
44. Gau J. Does Gastric Acid-Suppressive Therapy Increase the Risk of Pneumonia in Older Adults? Presented at AGS Meeting; 2007
45. Lundell L, Vieth M, Gibson F, et al. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 649-663. Doi: 10.1111/apt.13324
46. Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut* 2006; 55: 1217-21. Doi: 10.1136/gut.2005.090514
47. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, et al. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology*. 1999;116:239-247. Doi: 10.1016/s0016-5085(99)70118-6
48. Oberhuber G, Stolte M. Gastric polyps: an update of their pathology and biological significance. *Virchows Arch* 2000; 437: 581-90
49. Sakai N, Tatsuta M, Hirasawa R, et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with hamartomatous fundic polyps. *Dig Dis Sci*. 1998;43:766-772. Doi: 10.1023/a:1018814014139
50. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, et al. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1341-1348. Doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03127.x
51. Vieth M, Stolte M. Fundic gland polyps are not induced by proton pump inhibitor therapy. *Am J Clin Pathol*. 2001;116: 716-720. Doi: 10.1309/XFWR-LXA7-7TK1-N3Q8
52. Fiocca R, Mastracci L, Attwood SE, et al. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the LOTUS trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 959-971. Doi: 10.1111/apt.12052
53. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology*.2000;118(4):661-9. Doi: 10.1016/s0016-5085(00)70135-1
54. Borch K, Renvall H, Liedberg G. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in pernicious anemia. *Gastroenterology* 1985; 88: 638-648. Doi: 10.1016/0016-5085(85)90131-3
55. Bakkelund K, Fossmark R, Nordrum I, et al. Signet ring cells in gastric carcinomas are derived from neuroendocrine cells. *J Histochem Cytochem* 2006; 54: 615-621. Doi: 10.1369/jhc.5A6806.2005
56. Qvigstad G, Qvigstad T, Westre B, et al. Neuroendocrine differentiation in gastric adenocarcinomas associated with severe hypergastrinemia and/or pernicious anemia. *APMIS* 2002; 110: 132-139. Doi: 10.1034/j.1600-0463.2002.100302.x
57. Svendsen JH, Dahl C, Svendsen LB, et al. Gastric cancer risk in achlorhydric patients. A long-term follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 1986;21:16-20. Doi: 10.3109/00365528609034615
58. Carter DC. Cancer after peptic ulcer surgery. *Gut*. 1987;28: 921-923. Doi: /10.1136/gut.28.8.921

# KONUŞMA METİNLERİ

59. Freston JW. Clinical significance of hypergastrinaemia: relevance to gastrin monitoring during omeprazole therapy. *Digestion*. 1992;51:102–114. Doi: 10.1159/000200923
60. Fiocca R, Villani L, Luinetti O, et al. Helicobacter colonization and histopathological profile of chronic gastritis in patients with or without dyspepsia, mucosal erosion and peptic ulcer: a morphological approach to the study of ulcerogenesis in man. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992;420:489–498. Doi: 10.1007/BF01600253
61. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al. Increase of Helicobacter pylori-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:1401–1406.
62. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med*. 1996;334:1018–1022. Doi: 10.1056/NEJM199604183341603
63. Lundell L, Havu N, Miettinen P, et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:639–647. Doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02792.x
64. Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A, et al. Non-Helicobacter pylori bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 379–388. Doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00888.x
65. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study. *Gut* 2018; 67: 28–35. Doi: 10.1136/gutjnl-2017-314605
66. Watson SA, Morris TM, McWilliams DF, et al. Potential role of endocrine gastrin in the colonic adenoma carcinoma sequence. *Br J Cancer* 2002;87: 567-73. Doi: 10.1038/sj.bjc.6600509
67. Watson SA, Smith AM. Hypergastrinemia promotes adenoma progression in the APC(Min-/+ ) mouse model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 2001;61:625-31
68. Renga M, Brandi G, Paganelli GM, et al. Rectal cell proliferation and colon cancer risk in patients with hypergastrinaemia. *Gut*. 1997;41:330–332. Doi: 10.1136/gut.41.3.330
69. Singh M, Dhindsa G, Friedland S, et al. Long-term use of proton pump inhibitors does not affect the frequency, growth, or histologic characteristics of colon adenomas. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1051–1061. Doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03450.x
70. Ahn JS, Park SM, Eom CS, et al. Use of Proton Pump Inhibitor and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies. *Korean J Fam Med*. 2012;33:272-279. Doi: 10.4082/kjfm.2012.33.5.272
71. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(5):419-28. doi: 10.1007/s00406-014-0554-0.
72. Batchelor R, Gilmartin JF, Kemp W, et al. Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(8):1426-1435. doi: 10.1111/jgh.13750
73. Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmaco-epidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):410-416. Doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4791
74. Lochhead P, Hagan K, Joshi AD, et al. Association between proton pump inhibitor use and cognitive function in women. *Gastroenterology*. 2017;153(4):971-979.e4. Doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.061
75. Taipale H, Tolppanen AM, Tiihonen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. No association between proton pump inhibitor use and risk of Alzheimer's disease [published online ahead of print July 11, 2017]. *Am J Gastroenterol*. Doi: 10.1038/ajg.2017.196
76. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One*. 2013;8(3):e58837. Doi: 10.1371/journal.pone.0058837
77. Sampathkumar K, Ramalingam R, Prabakar A, et al. Acute interstitial nephritis due to proton pump inhibitors. *Indian Journal of Nephrology*. 2013;23(4):304-307. Doi: 10.4103/0971-4065.114487
78. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(5):597-604. Doi: 10.1016/j.cgh.2005.11.004

# KONUŞMA METİNLERİ

79. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population- based cohort study. *CMAJ Open*. 2015;3(2):E166-E171. Doi: 10.9778%2Fcmaj.o.20140074
80. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(10):3153-3163 Doi: 10.1681/ASN.2015121377
81. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):238-46. Doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7193.
82. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. *Gastroenterology*. 2017;153(3):702-710. Doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.046

# KONUŞMA METİNLERİ

## **ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) AGENTS FOR TREATMENT OF RETINOPATHY OF PREMATURITY**

**FEYZA ÇALIŞ KARANFİL**

PRIVATE KORU HOSPITAL, DEPARTMENT OF OPHTHALMOLOGY, ANKARA, TURKEY

Retinopathy of prematurity (ROP) is a disease caused by abnormal proliferation of retinal vessels in premature infants and may result in blindness. Pathogenesis of the disease is not well known (1). The chance of survival of premature babies whose gestational age and birth weight is much smaller increases due to the developments in neonatal intensive care units in our country and in the world. This condition makes ROP a more frequent problem (2). Early diagnosis of the disease, timely and appropriate treatment can prevent permanent visual loss.

Retinal vascularization of the fetus begins between 15-18th weeks of pregnancy. Retinal vessels develop from the optic disc to the periphery. Vascularization is completed at 36 weeks in the nasal retina and 40 weeks in the temporal retina. Premature babies are born before retinal vascularization is completed. The smaller gestational ages result in the wider peripheral avascular zones and completion of vascularization may take up to 48-52 weeks (3).

During intrauterine period in response to physiological hypoxia avascular retinal tissues secrete vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), erythropoietin and induces angiogenesis (4).

Nowadays, the pathogenesis of ROP is not well known. It is thought that there is a complex relationship between avascular retina, immature retinal vessels, oxygen levels and chemical signals in ROP pathogenesis and ROP develops in a two-stage process. Retinal vascularization, which has begun in intrauterine life in the premature baby, stops after birth for any reason (hypotension, hypoxia, hyperoxia etc.). When the premature infant was born and started to breathe, approximately between 22-30. weeks, Phase 1 starts. The developing retina is exposed to a hyperoxic environment relative to intrauterine life. VEGF and erythropoietin are suppressed by increasing oxygen pressure in the retina. Retinal vascularization is interrupted due to decreased VEGF and erythropoietin levels and the absence of IGF 1. The retina continues to develop, but can not meet its metabolic requirement as vascularization stops. Retinal hypoxia and ischemia initiates phase 2. Phase 2, starts between 31-34. weeks and characterized by disorganized retinal vascularization. In this phase, excessive VEGF, IGF 1 and erythropoietin production occurs in response to hypoxia due to retinal ischemia and the high metabolic requirement of developing vessels. This condition causes abnormal neovascularization at the vascular-avascular retinal border (5-7).

The treatment options for ROP are; laser photocoagulation, intravitreal anti-VEGF injection and surgery. In current practice, traditionally, the accepted treatment of the ROP is laser photocoagulation. The aim of laser photocoagulation is to destroy avascular retinal areas that express exceedingly large quantities of VEGF and decrease intraocular VEGF levels to provide regression of neovascularizations (4). However, laser photocoagulation usually needs clear ocular media and the procedure takes longer time. Moreover, photocoagulation of the avascular retina has some late complications such as loss of peripheral vision field, high myopia, and strabismus (4).

VEGF is an important factor in the normal retinal vascular genesis and also pathologic angiogenesis. In clinical



# KONUŞMA METİNLERİ

studies, elevated vitreous VEGF levels were shown in babies with vasoproliferative ROP. Recently, Sato et al. elucidated that vitreous VEGF concentration was significantly higher in eyes with vascularly active ROP (7). In many clinics worldwide intravitreal anti-VEGF agents are utilized for the treatment of eyes with ROP. Anti VEGF agents are using in the ROP treatment since the early 2000s. Bevacizumab (Avastin®), Ranibizumab (Lucentis®) and Aflibercept (Eylea®) are the anti-VEGF agents. They are using by intravitreally injection. These agents lower the abnormally high level of VEGF in the eye by binding directly to VEGF and blocking it. They have a much more faster affect than laser photocoagulation (9). There is no FDA-approved anti-VEGF drug for use in ROP though the most commonly used anti-VEGF drug in preterm infants is bevacizumab (Avastin) (10). The advantages of these agents are easy application, rapid response, can applicate to eyes where laser photogulation is difficult and impossible (patients with corneal opacity, vitreous opacity, cataract) and not cause narrowing of the visual field (10). Possible disadvantages include a decrease in serum VEGF levels, causing damage to the brain, lung, liver and kidneys (7). Timing of intravitreal injection is also very important, too early administration disrupts normal retinal vascularization, and too late administration may cause traction and lead to retinal detachment (9). Although the minimum effective dose of anti-VEGF agents is unknown, usually half of the dose used in adults is administered (Becavizumab: 0.675mg / 0.025 mL, Ranibizumab: 0.25mg / 0.025 mL) (9).

In a multicenter, randomized controlled trial that evaluating the efficacy of bevacizumab, the efficacy of laser and bevacizumab in 150 infants with ROP were compared and less recurrence and structural abnormalities (retinal separation, macular ectopia) was seen after bevacizumab use (10). Hwang et al. compared the efficacy and complication rates of intravireal bevacizumab with laser photocoagulation and found that the rate of recurrence of ROP between the treatment modalities was similar (11). Arambulo et al. reported a series of 57 patients treated with either intravitreal ranibizumab alone or a combination of intravitreal ranibizumab and laser. Eyes treated with intravitreal ranibizumab alone had favorable outcomes in 87.5%; however, all of these eyes remained with peripheral avascular retina up to 6 months after treatment. Eyes treated with a combination of laser and intravitreal ranibizumab had successful outcomes in 70.7% of eyes. Authors note that optimal time for treatment is very important for ROP outcomes. Eyes treated with intravitreal ranibizumab underwent treatment at a mean postconception age of 36.6 weeks, although those receiving combination treatments were treated at a mean of 38.2 weeks. Therefore, although the intravitreal ranibizumab group had a higher percentage of favorable outcomes, it could be suggested that the difference in outcomes is affected by the timing of treatment (12). Yetik et al. reported a series of 122 patients treated with intravireal bevacizumab. They found total regression was achieved in 95.4% of eyes after the first injection, whereas the remaining 11 eyes resolved with subsequent injections. Complete retinal vascular maturation was achieved without any significant complications in all cases (13) Nicoara et al. reported a series of 74 eyes treated with bevacizumab. They noted regression 87.6 % of eyes after first injection (14).

No serious complications, such as retinal detachment, cataract, endophthalmitis, or contraction of ROP-associated vitreoretinal proliferations were observed in any of these studies.

Despite these promising results Issac et al. reported that 17/28 eyes developed recurrence after regression. By 3 months of follow-up, only 18% of eyes vascularized into zone 3, and by 2 years, 39% of eyes were not vascularized into zone 3 as seen on fluorescein angiography (15).

Peripheral retinal vascularization is slows down in infants treated with anti-VEGF and late recurrences may occur. Therefore, follow-up is recommended in these infants until peripheral retinal vascularization is completed. Anti VEGF treatment is recommended as a priority in some cases. These are; ROP in zone I or posterior zone II, presence of aggressive posterior ROP, immature macula, presence of conditions that make difficult to see the retina (insufficiency of pupil dilatation, corneal opacity, vitreous hemorrhage of blur) and babies whose general condition is too bad to handle laser therapy (12).

Although this treatment is well tolerated generally, and initially rapidly effective, tempered optimism and further study is needed.

# KONUŞMA METİNLERİ

## References

1. Sommer A, Taylor HR, Ravilla TD et al. Challenges of ophthalmic care in the developing world. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:640- 644.
2. Bashinsky AL. Retinopathy of Prematurity. *N C Med J.* 2017 Mar-Apr;78(2):124-128.
3. Lueder, GT et al. (2012). American Academy of Ophthalmology *Pediatric Oftalmoloji ve Şaşılık* (Pınar Aydın O'DWYER, Çev. Ed.). İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi
4. Chen J, Smith, LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007;10:133-140.
5. Keshet E. Preventing pathological regression of blood vessels. *J Clin Invest* 2003; 112:27-29.
6. Shih SC, Ju M, Liu N, Smith LE. Selective stimulation of VEGF-R1 prevents oxygen induced retinal vascular degeneration in retinopathy of prematurity. *J Clin Invest* 2003;112:50-57.
7. Sato T, Wada K, Arahori H et al. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2012;153:327-333.
8. Stout AU, Stout T. Retinopathy of Prematurity. *Pediatr Clin N Am.* 2003;50:77- 87.
9. Micieli JA, Surkont M Smith, AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148:536-543.
10. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011;364:603-615.
11. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, et al. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a 5-year retrospective analysis. *Ophthalmology* 2015; 122:1008
12. Arambulo O, Dib G, Iturralde J, et al. Intravitreal ranibizumab as a primary or a combined treatment for severe retinopathy of prematurity. *Clin Ophthalmol* 2015; 9:2027-2032.
13. Yetik H, Gunay M, Sirop S, et al. Intravitreal bevacizumab monotherapy for type-1 prethreshold, threshold, and aggressive posterior retinopathy of prematurity – 27 month follow-up results from Turkey. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253:1677-1683
14. Nicoara SD, Nascutzy C, Cristian C, et al. Outcomes and prognostic factors of intravitreal bevacizumab monotherapy in zone I stage 3 and aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J Ophthalmol* 2015; 2015:10258
15. Isaac M, Tehrani N, Mireskandari K, et al. Involution patterns of retinopathy of prematurity after treatment with intravitreal bevacizumab: implications for follow-up. *Eye (Lond)* 2016; 30:333-341.
16. Wu WC, Lien R, Liao PJ et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreal bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133:391-7.

# KONUŞMA METİNLERİ

## **NEW HOPE IN HEART FAILURE: ANGIOTENSIN RECEPTOR- NEPRISILLIN INHIBITORS**

**MUSTAFA KARANFİL**

YÜKSEK İHTİSAS HASTANESİ KARDİYOLOJİ

HF is a clinical syndrome caused by a structural and/or functional cardiac abnormality, resulting in a reduced cardiac output and/ or elevated intracardiac pressures at rest or during stress.

Heart failure can be categorized according to ejection fraction

1. heart failure with preserved EF(HFpEF):generally ventricles are not dilated but filling pressures are increased. Left atrium can be dilated and wall thickness are generally increased. This situation is also named as 'diastolic dysfunction'.
2. Heart failure with mid range EF(HFmrEF): there is a grey zone according to EF classification. Patients with an EF 40 to 49 are classified as Heart failure with mid range EF(HFmrEF)
3. Heart failure with reduced EF(HFrEF):generally with dilated left ventricle and a reduced EF. EFs less than 40%. many trials and treatment modalities are focused on this group

### **Symptoms of heart failure**

Breathlessness, Orthopnoea, Paroxysmal nocturnal dyspnoea, Reduced exercise tolerance, Fatigue, tiredness, increased time to recover after exercise, Ankle swelling

Nocturnal cough, Wheezing, Bloating feeling, Loss of appetite, Confusion (especially in the elderly), Depression, Palpitations, Dizziness, Syncope, Bendorpnea

### **Signs of heart failure**

Elevated jugular venous pressure, Third heart sound (gallop rhythm), Laterally displaced apical impulse,,

Weight gain (>2 kg/week), Weight loss (in advanced HF) ,Tissue wasting (cachexia), Cardiac murmur, Peripheral oedema (ankle, sacral, scrotal), Pulmonary crepitations, Reduced air entry and dullness to percussion at lung bases (pleural effusion), Tachycardia, Irregular pulse, Tachypnoea, Cheyne Stokes respiration, Hepatomegaly, Ascites, Cold extremities, Oliguria, Narrow pulse pressure

### **Pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction**

The goals of treatment are

1. improve clinical status, functional capacity,
2. prevent hospitalisation
3. reduce mortality

### **Angiotensin-converting enzyme inhibitors**

In many trials ACEi's are found to reduce mortality and morbidity in heart failure.(1-2-3-4). Aceis should be used in all heart failure patients unless not tolerated or contraindicated. One thing usually ignored is titrating the dose of ACEis to optimal dosage. ACEIs should be up-titrated to the maximum tolerated dose in order to achieve adequate

# KONUŞMA METİNLERİ

inhibition of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS).in 2013 Maggioni et al. Showed that many patients with heart failure are treated with suboptimal doses of ACEis(5)

## Optimal doses of ACEis

ACE-I	Starting dose(mg)	Target dose(mg)
Captopril	6,25 t.i.d	50 t.i.d.
Enalapril	2,5 b.i.d.	10-20 b.i.d.
Lisinopril	2,5-5 o.d.	20-35 o.d.
Ramipril	2.5 o.d.	10 o.d.
trandolopril	0.5 o.d.	4 o.d.

## Beta-blockers

Beta blockers are shown to reduce the mortality in heart failure in many studies(6,7,8,9,10)

Beta blockers should be started in clinically stable patients and should be titrated to maximal tolerated optimal dose

## Mineralocorticoid/aldosterone receptor antagonists

Spiranolactone and aldosterone blocks aldosterone receptors. Spironolactone or eplerenone are recommended in all symptomatic patients (despite treatment with an ACEI and a beta-blocker) with HFrEF and LVEF  $\leq$ 35%, to reduce mortality and HF hospitalization(11,12)

ACE-Is , beta blockers and mineralocorticoid/aldosterone receptor antagonists are key treatment modalities for heart failure for many years . In PARADIGM-HF trial Angiotensin receptor neprilysin inhibitor(ARNI) is shown to be beneficial in heart failure treatment

## Angiotensin receptor neprilysin inhibitor

Despite significant therapeutic advances in heart failure , patients remain at high risk for Heart failure progression and death. LCZ696 is a first-in-class medicine that contains a neprilysin (NEP) inhibitor (sacubitril) and an angiotensin II (Ang-II) receptor blocker (valsartan). NEP metabolizes different vasoactive peptides including natriuretic peptides, bradykinin and Ang-II. NEP is an endopeptidase

LCZ696 by its inhibitor effect on neprilysin as a consequence increases vasoactive peptides mainly natriuretic peptides, so causes diuresis, natriuresis and vasodilatation. The other component of the drug valsartan blocks angiotensin receptors and reduces vasoconstriction and aldosterone release.

In PARADIGM-HF trial LCZ696 is compared with enalapril

## PARADIGM-HF TRIAL(13)

PARADIGM-HF is a double-blind trial. It was a multicenter trial and 1043 centers in 47 countries were participated in the study. 8442 patient with class 2-4 heart failure were randomly assigned to the study. EF of patients were less than 40%. Patients were randomly assigned to take either LCZ696 (at a dose of 200 mg twice daily) or enalapril (at a dose of 10 mg twice Daily). Patients were also taking recommended other therapies

Primary outcome of study was of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure

After a median follow-up of 27 months the study was stopped early because of passing boundary for an overwhelming benefit with LCZ696.

At the time of study closure, the primary outcome had occurred in 914 patients (21.8%) in the LCZ696 group and 1117 patients (26.5%) in the enalapril group (hazard ratio in the LCZ696 group, 0.80; 95% confidence interval [CI], 0.73 to 0.87;  $P < 0.001$ ).

# KONUŞMA METİNLERİ

LCZ696 reduced the risk of hospitalization for heart failure by 21% ( $P < 0.001$ ) and decreased the symptoms and physical limitations of heart failure ( $P = 0.001$ ) compared to enalapril group.

Despite many treatment modalities heart failure still has a high mortality and morbidity. LCZ696 as a first agent of this new group is a novel drug shown to reduce mortality and morbidity.

## References

1. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–1435.
2. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691
3. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273:1450–1456.
4. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325: 293–302.
5. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, Amir O, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Erglis A, Fazlibegovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Goncalvesova E, Hassanein M, Hradec J, Kavaliuniene A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metra M, Persson H, Seferovic P, Temizhan A, Tousoulis D, Tavazzi L. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173–1184
6. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, ElAlf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283:1295–1302.
7. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658. 169. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM
8. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001–2007
9. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13
10. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.
11. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–717
12. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21
13. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.

# KONUŞMA METİNLERİ

## ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR

### OLGUN DENİZ

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

Hipertansiyon en sık görülen kronik hastalıklardandır, kardiyovasküler ve renal olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Bunlar arasında sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, inme, intraserebral hemoraji, kronik böbrek hastalığı gibi durumlar ön plandadır ve erken ölümlere neden olmaktadır [1]. Primer ve sekonder hipertansiyon olarak sınıflandırılır. Yüzde 90 görülme oranı ile primer hipertansiyon en sık görülen hipertansiyon çeşididir.

Hipertansiyon tanısında farklı klavuzların farklı önerileri mevcuttur. 2017'de yayımlanan Amerikan Kalp Derneği (AHA)/Amerikan Kardiyoloji Derneği (ACC) hipertansiyon klavuzuna göre hipertansiyon tanısı için sınır  $\geq 130/80$  mmHg kabul edilmişken [2], Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi Görev Grubunun 2018 yılındaki klavuzunda bu sınır  $\geq 140/90$  olarak belirlenmiştir [3]. Bu klavuzlara göre hipertansiyon tanısı için eşik değerler tablo 1'de özetlenmiştir. AHA/ACC klavuzuna göre hipertansiyon evreleri aşağıdaki gibidir:

Normal kan basıncı – Sistolik  $<120$  mmHg ve diyastolik  $<80$  mmHg

Artmış kan basıncı – Sistolik 120 ile 129 mmHg arası ve diyastolik  $<80$  mmHg

Hipertansiyon: •Evre 1 – Sistolik 130 ile 139 mmHg veya diyastolik 80 ile 89 mmHg arasında

•Evre 2 – Sistolik en az 140 mmHg veya diyastolik en az 90 mmHg ve üzeri

**Tablo1.** Farklı klavuzlara göre hipertansiyon tanısı için sınır değerler

	Klinik	Ev	Günlük ambulatuar kan basıncı	Gece ambulatuar kan basıncı	24 saat ambulatuar kan basıncı
ACC/AHA klavuzu	$\geq 130/80$	$\geq 130/80$	$\geq 130/80$	$\geq 110/65$	$\geq 125/75$
ESC/ESH klavuzu	$\geq 140/90$	$\geq 135/85$	$\geq 135/85$	$\geq 120/70$	$\geq 130/80$

2012 yılında yapılan Türk Hipertansiyon prevalans çalışması PatenT 2'de hipertansiyon prevalansı %30,3 (kadınlarda %32,3, erkeklerde %28,4) saptanmıştır. Geriatrik yaş grubunda ise hipertansiyon prevalansı kadınlarda %84,4, erkeklerde ise %71,5 bulunmuştur [4]. Hipertansiyon tanısı alanların %45-50'si antihipertansif tedavi almakta, tedavi alan hastaların da sadece %20'sinin kan basıncı (KB) kontrol altındadır. Türkiye'de de durum benzerdir; ilaç tedavisi alanların oranı %47,4'e, tedavi altında KB kontrolü olanların oranı ise %28,7 olarak saptanmıştır [1].

Hipertansiyon tedavisinde başlıca seçenekler şunlardır:

1. Tiyazid diüretikler
2. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB)
3. Kalsiyum kanal blokörleri (KKB) (Sıklıkla dihidropiridin grubu)

Başlangıç monoterapi tedavisi, ılımlı primer hipertansiyonu olan, kan basıncı ölçüm değerleri hedef değer 20/10 mmHg'den daha fazla olmadığı hastaların çoğunda faydalı olmaktadır. Belirtilen hedef değer üzerinde kan basıncı ölçümleri olan hastalarda ikili kombinasyon tedavisinin başlanması önerilmektedir. Her bir antihipertansif tedavi yaklaşık olarak eşit kan basıncı düşüşü sağlayarak %30-50 hastada iyi yanıt verir. Ancak kişiler arasında farklı ila-

# KONUŞMA METİNLERİ

çlara farklı yanıt durumu da gözlenebilmektedir. Örneğin yaşlı hastalar, tiazid diüretik veya KKB monoterapisine, ACEi veya beta blokörlere (BB) göre daha iyi yanıt vermektedir. Spesifik bir antihipertansif tedavi alma durumu yoksa (örneğin atrial fibrilasyon nedeni ile hız kontrolü için nondihidropiridin kalsiyum kanal blokörü veya beta blokör kullanımı gibi) yukarıda bahsedilen 3 ilaç grubu benzer hastalarda benzer KB düşüşü sağlamaktadır. Beta blokörler spesifik bir endikasyon için kullanılmıyorsa antihipertansif tedavi amacıyla özellikle yaşlılarda olmak üzere kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz yan etkileri nedeni ile önerilmemektedir.

Genç hastalar (50 yaş altı) monoterapide ACEi/ARB veya BB'lere daha iyi yanıt vermektedir. Fakat başlangıç monoterapisi olarak BB'ler inme riskine karşı daha düşük koruma sağlamaları ve diğer yan etkileri nedeni ile sıklıkla kullanılmamaktadır. Bu yaş grubunda yapılan bir çalışmada 4 ana ilaç grubu arasında ACEi ve BB tedavisine yanıtın KKB veya diüretiklerden daha iyi olduğu saptanmıştır [5].

Yaşlı hastalar (60 yaş ve üzeri) en iyi tiazid diüretik ve uzun etkili KKB'lerine yanıt vermektedir ve bu tedaviler başlangıç monoterapisi olarak önerilmektedir. Fakat sıklıkla, kalp yetmezliği, geçirilmiş myokard enfarktüsü, proteinürik kronik böbrek hastalığı gibi spesifik endikasyonlar nedeni ile ACEi/ARB ile tedavi edilmektedirler [6].

Antihipertansif ilaç gruplarının spesifik kullanıldığı durumlar ve ilaçların genel özellikleri şu şekildedir:

**ACE inhibitörleri:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, kalp yetmezliği veya asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan, diyabeti, proteinürik kronik böbrek hastalığı olan tüm hastalarda birini basamak tedavidir.

**Anjiyotensin 2 reseptör blokörleri:** Spesifik endikasyonları ve etkinliği ACEi'lerine benzerdir. Bir çalışmada ARB'lerin ACEi'lerinden daha spesifik etkisinin olduğu durum EKG kanıtlı sol ventrikül hipertrofisi olan ciddi hipertansif hastalar olarak saptanmıştır [7]. ACEi ile yapılmış benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Bu hastalarda ACEi yerine ARB kullanılabilir, ancak bir ACEi'nin eşit derecede etkili olması muhtemeldir.

**Tiazid diüretikler:** Primer hipertansiyonda tavsiye edilen tiazid diüretik ALLHAT gibi büyük çalışmalarda etkinliği gösterilmiş klortalidondur. Diğer bir tiazid benzeri diüretik olan indapamid, klortalidon yerine kullanılabilir. Hidroklorotiazidin kardiyovasküler sonuçları iyileştirdiğine dair veriler henüz net değildir. Hidroklorotiazid, klortalidon ve indapamiden daha az güçlü ve daha kısa etkilidir. Hipertansiyon ve osteoporozu olan hastalarda, tiazid benzeri diüretiklerin ACEi, ARB ve KKB'lere karşı avantajları olabilir. Bu ilaç grubu, kalsiyumun distal tübüler reabsorpsiyonunu stimüle ederek üriner kalsiyum eksresyonunu azaltır. Sonuç olarak, tiazid diüretikler kemik mineral dansitometresine olumlu etkileri olabilir.

Diüretikler, özellikle loop diüretikler ayrıca kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı gibi durumlarda volüm kontrolü için verilmektedir. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (spiranolakton veya eplerenon) kısmen korunmuş renal fonksiyonları olan kalp yetmezliği hastalarında ve hipokaleminin önlenmesi ve tedavisinde endikedir.

**Kalsiyum kanal blokörleri:** Hipertansiyonu olan hastalarda kalsiyum kanal blokörleri için mutlak endikasyon yoktur. En sık uzun etkili dihidropirinler kullanılmaktadır. BB'ler gibi nondihidropirin grubu KKB'ler (verapamil, diltiazem) atrial fibrilasyonda hız kontrolü ve sol ventrikül fonksiyonları korunmuş koroner arter hastalığında anjina kontrolünde kullanılmaktadır. Ayrıca, KKB'leri kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastaların kan basıncı kontrolünde kullanılabilir.

**Beta Blokörler:** Akut miyokard enfarktüsünden sonra ve kalp yetmezliği veya asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan stabil hastalara intrinsik sempatomimetik aktiviteye sahip olmayan bir beta bloker verilmelidir. BB'ler aynı zamanda atrial fibrilasyonu olan hastaların hız kontrolünde, anjina kontrolünde kullanılmaktadır. Ayrıca esansiyel tremor, hipertiroidizm, migren gibi hastalıklarda da BB kullanılması uygundur. Ancak, belirtilen endikasyonlar haricinde, özellikle 60 yaş üzeri hastalarda birinci basamak tedavi olarak BB kullanılması önerilmemektedir.

Hipertansiyon tedavisinde daha az kullanılan diğer ilaç grupları:

**Renin inhibitörleri:** 'Aliskiren' oldukça yüksek potensli, selektif renin inhibitörüdür. Yukarıda bahsedilen majör an-

# KONUŞMA METİNLERİ

tihipertansif ilaçların aksine randomize klinik çalışmalarda gösterilmiş kardiyovasküler veya renal morbid ve fatal olaylara yararlı etkileri gösterilememiştir.

**Alfa adrenerjik reseptör blokörleri:** Alfa blokörler başlangıç tedavisi olarak prostat semptomları olan ve yüksek kardiyovasküler risk altında olmayan yaşlı erkekler hariç önerilmemektedir.

**Santral etkili adrenerjik ilaçlar:** En sık kullanılanları klonidin, rilmenidin ve metildopadır.

**Direkt etkili vazodilatörler:** Hipertansiyon tedavisi için en sık tercih edilen minoksidil ve hidralazindir. Yan etkileri arasında taşikardi ve sıvı retansiyonu vardır.

## Referanslar:

1. Arıcı M, Birdane A, Güler K, Yıldız BÖ, Altun B, Ertürk Ş, et al. Turkish hypertension consensus report. Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir. 2015;43:402-9.
2. Carey RM, Whelton PK. Prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association hypertension guideline. Annals of internal medicine. 2018;168:351-8.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European heart journal. 2018;39:3021-104.
4. Altun B, Erdem Y, Derici U. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent2). Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Dernegi. 2012:1-27.
5. Dickerson JC, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. The Lancet. 1999;353:2008-13.
6. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). Jama. 2014;311:507-20.
7. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. The Lancet. 2002;359:995-1003.



# KONUŞMA METİNLERİ

## HİPOTROİDİZİM TEDAVİSİNDE İLAÇLAR NELERE DİKKAT EDELİM?

ÖZKAN VARAN

ADANA ŞEHİR HASTANESİ

Hipotiroidi, tiroid bezinin metabolik talepleri karşılamak için yeterli tiroid hormonu üretememesi olarak tanımlanır. Tedavi edilmeyen hipotiroidi hipertansiyon, dislipidemi, infertilite, bilişsel bozukluk ve nöromusküler fonksiyon bozukluğu gibi birçok soruna yol açabilir, hatta ileri boyutlarda mortalite nedeni olabilir. Hipotiroidi primer tiroid bez yetmezliği veya hipotalamus veya hipofiz bezinin yetersiz tiroid bezi stimülasyonu sonucu oluşabilir. Primer tiroid bez yetmezliği konjenital anomaliler, otoimmün yıkım, iyot eksikliği ve infiltratif hastalıklardan kaynaklanabilir. İyatrojenik hipotiroidi formları tiroid ameliyatı, radyoiod tedavisi ve boyun ışıması sonrası ortaya çıkar.

Normal tiroid bezi T4 ve triiodotironin (T3) olarak iki tiroid hormonu üretir. T4 daha büyük miktarlarda üretilir, T3 biyolojik olarak aktif formdur. T3 büyük oranda T4'ün deiodinaz enzimleri tarafından periferik dönüşümünden elde edilir. T3 preparatları kısa biyolojik yarı ömürlere sahiptir, bu nedenle hipotiroidi büyük oranda sentetik tiroksin preparatlarıyla tedavi edilir. Sentetik tiroksin tıpkı biyolojik tiroksin gibi T3'e deiyonize olur.

Hipotiroidizm olan çoğu hasta yaşam boyu tiroid hormon tedavisi gerektirecektir. Tiroid hormonlarının dengeli ve düzenli ayarlanabilmesi için tiroid hormon takviyesinin düzenli ve anlatıldığı şekilde alınması gereklidir. Levotiroksin emilimi bozacak hastalıklar veya ilaçlar olabilir. Aynı zamanda ilacın metabolik aktivitesini değiştirecek ilaçlar bulunabilir. Tiroid hormonu genellikle sabahları, yemekten 2 saat önce alınır. Kalsiyum ve demir takviyeleri, levotiroksin aldıktan sonraki dört saat içinde alınmamalıdır, çünkü bu takviyeler, tiroid hormon emilimini azaltabilir. Sabah levotiroksin dozunda zorluk çeken hastalar gece yatarken ilacı alma gibi bir alternatif bulabilirler. Kalsiyum karbonat, ferröz sülfat, proton pompa inhibitörleri, sukralfat, antaasid içeren ilaçlar levotiroksin emilimini bozar. Östrojen, sertalin, karbomezapin ve fenitoin kullanımı levotiroksin bioavibilitisini bozar. Gastrit, çölyak, otoimmün atrofik gastrit ve diabetik gastropareziye bağlı levotiroksin emilim bozulabilir.

### KAYNAK

1. Chaker, L, Bianco, AC, Jonklaas, J, et al. Hypothyroidism. Lancet. 2017; 10101 (390): 1550-1562. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
2. Gaitonde, DY, Rowley, KD, Sweeney, LB. Hypothyroidism: an update. Am Fam Physician. 2012; 3 (86): 244-251. Doi:

# KONUŞMA METİNLERİ

## NÖROPATİK AĞRI

### MERT EŞME

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, GERİATRİ BİLİM DALI

Nöropatik ağrı, hastaların yaşam kalitelerinin yanı sıra sosyal, ekonomik ve psikolojik iyi oluşlarını da etkileyen bir durumdur. Genel popülasyondaki prevalansı % 1'den % 7-8'e kadar değişebilir (1, 2). Ancak, diyabet (% 26), herpes zoster / zona (% 19) ve ameliyat sonrası ağrı (% 10) gibi koşullar göz önüne alındığında, insidans çok daha yüksektir (3). Nöropatik ağrının değerlendirilmesi ve tedavisi için bir dizi ulusal ve uluslararası kılavuz / öneri bulunmaktadır. Ancak farmakolojik yönetimin (özellikle opioidler), nörostimülasyonun konumlandırılması konusunda bir fikir birliği ya da bir anlaşma bulunmamaktadır. Nöropatik ağrı, iki temel kategoriye ayrılabilir: çeşitli nedenlerden kaynaklanır: periferik ve santral etiyoji. Bununla birlikte, prezentasyon hem periferik hem de santral etiyoji arasında ve aynı etiyojiye sahip kişilerde değişken olabilir. Yaygın periferik nöropatik durumlar arasında diyabetik periferik polinöropati, kemoterapinin neden olduğu periferik nöropati, radiküler ağrı ve cerrahi sonrası kronik nöropatik ağrı bulunur. Santral nedenler arasında multipl skleroz, inme sonrası ağrı, omurilik yaralanmasına bağlı ağrı, postherpetik nevralji, kompleks bölgesel ağrı sendromu ve trigeminal nevralji bulunur. Nöropatik ağrının klinik presentasyonu genellikle yanma, iğnelenme (parestezi), karıncalanma, uyuşma, elektrik çarpması, sürtünme kaşınma ve sıcaklığa karşı toleranssızlık tanımlarını içerir. Daha ileri vakalarda, hastalar genellikle ağrılı olmayan uyaranlardan kaynaklanan ağrıları tanımlayabilirler (allodini) veya normalde ağrılı uyaranlardan beklenenden daha düşük olan ağrı (hiperaljezi) tanımlayabilirler. Nöropatik ağrının varlığını tanımlamak ve hasta üzerine olan etkisini ölçmek için çeşitli anket formları bulunmaktadır. PainDetect, Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4) ve The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms (LANSS) bu testlerden ikisidir. PainDetect testi ile fizik muayeneye gerek olmaksızın %85 sensitivite ve %80 spesifisite ile tanı konulabilmektedir (4). DN4 testinden alınacak olan 4+ puan, nöropatik ağrının muhtemel olduğunu, duyarlılığının ve özgüllüğünün % 83 ve % 90 olduğunu göstermektedir. LANSS'in beş belirti tanımlayıcısı ve iki muayene bulgusu vardır. Duyarlılığı ve özgüllüğü % 82-91 ve % 80-94 arasındadır. Daha geleneksel olarak bilinen sayısal derecelendirme ölçeği (NRS) ve / veya görsel analog ölçeği (VAS) ağrı şiddetini ölçmek için kullanılabilir (5-8).

Tek bir işaret veya fizik muayene bulgusu nöropatik ağrı tanısı için diagnostik değildir. Kas-iskelet sistemi ağrısı olan hastaların yaklaşık % 50'si, ağrılarını tanımlamak için genellikle nöropatik ağrıyla (örneğin, "çekme" ve "karıncalanma") ilişkilendirilen kelimeler kullanır ve nöropatik olmayan ağrısı olan hastaların % 30 kadarı, "yanmayı" tarif eder (9). Bu durum hastadan alınan hikayeye olan güveni zorlaştırmaktadır. Sonuç olarak, ayrıntılı bir inceleme, spesifik olmayan semptomlar veya durumlar üzerinde nöropatik ağrının gerçek varlığını belirlemek için çok önemlidir. Nöropatik ağrı için yapılan fizik muayene basittir ve ton, kuvvet, refleksler, duyu muayenesi ve vazomotor / sudomotor aktivitesinin değerlendirilmesini içermelidir. "Pinprick" testi için bir ataç veya pim, "hafif dokunuş" test etmek için bir pamuk top veya parmak gereklidir. Refleks yanıtları için refleks çekici ve vibrasyon duyu muayenesinde değerlendirilmelidir. Klasik olarak, nöropatik ağrısı olan bir hastanın, maksimum ağrı yoğunluğu alanında normal olmayan bir his olması gerekir. Duyusal değişiklikler "artmış", "azalmış" veya "normal" olarak derecelendirilmelidir. Nöropatik ağrısı olan bir hastada genellikle bazı duyu modalitelere karşı duyuların azaldığı görülür. Nöral bir lezyondan şüpheleniliyorsa, elektronöromiyografi (EMG) ve sinir stimülasyonu çalışması (NCS) ile hasarlanan bölge daha iyi tanımlanabilir. Muayene net bir tanı koymazsa, ancak nöropatik ağrının hâlâ şüpheli olması durumunda, nöroloji bölümüne yönlendirme gerekebilir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Tedavi farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi olarak ikiye ayrılabilir. Non- farmakolojik tedavi yaklaşımlarında ağrıya sebep olabilecek psikolojik, fizyolojik duygusal etmenlerin düzeltilmesi gerekmektedir.

İlaçlar, nöropatik ağrı için birinci ve ikinci basamak tedavinin temelini oluşturur. Trisiklik antidepressanlar (TCA'lar), serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI), gabapentanoïdler, tramadol, lidokain ve kapsaisin en etkili seçeneklerdir (3, 10-12). Bu birinci ve ikinci tedavi seçeneklerinin çoğu, yan etkiler için önemli bir potansiyele sahiptir. İlaç tedavisine bağlı olarak, etkinliği değerlendirmek için üç ila sekiz haftalık bir deneme süresi önerilmektedir. Hasta önemli bir rahatlama sağlamazsa veya ilaç tedavisinin olumsuz etkilerini görüyorsa, o zaman doz ayarlanmalı, alternatif bir ilaç veya kombinasyon tedavisi denenmeli veya nörostimülasyon tedavi alternatifi olarak düşünülmelidir.

TCA'lar , nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmak üzere çalışmalarda en çok araştırılan anti depresan ilaç grubudur. Birçok rehberde, nöropatik ağrı tedavisinde birinci basamak tedavide önerilmektedir (10-13). Spinal kord yaralanması sonrası periferik nöropati, postherpetik nevralji ve nöropatik ağrının tedavisinde ve radikülopati, HIV ve kemoterapinin neden olduğu periferik nöropatide etkililiği gösterilmiştir (14). TCA'lar çoklu etki mekanizmalarına sahiptir; en önemli ağrı kesici etkisi serotonin ve noradrenalin alımını inhibe etmesi nedeniyle olur (15). Bununla birlikte, geniş yan etki profillerine histamin, adrenalin, asetilkolin ve sodyum kanallarını da bloke etmeleri sebeptir (16). Ağrı giderici etkileri, antidepressan etkilerinden bağımsızdır ve etkili antidepressan dozunun% 20-30'unda bu ağrı giderici etki meydana gelir (17). TCA'lar, dört ila sekiz haftalık bir süre boyunca nöropatik ağrı tedavisinde denenmelidir (11) . Ağrı şikayetinin yeterince düzelmemesi, başka bir birinci basamak ilaç tedavisine veya kombinasyon tedavisine geçişle sonuçlanmalıdır. Düşme, kardiyak aritmi, ortostatik hipotansiyon, idrar retansiyonu ve kuru ağız gibi olumsuz yan etkilerden kaçınmak için yaşlılarda ve kırılğan hastalarda TCA'ların kullanılmasında dikkatli olunması gerekir.

Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler) birçok uluslararası rehberde birinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Bu alanda en çok çalışması yapılan iki ajan duloxetine ve venlafaksin. Periferik diyabetik nöropatide, ağrılı periferik nöropatide ve son zamanlarda yapılan çalışmalarda multipl skleroza sekonder santal nöropatik ağrıda etkili oldukları gösterilmiştir (18). Ancak venlafaksin, post-herpetik nevraljide etkili değildir. Nöropatik ağrının ötesinde, SNRI'lerin osteoartrit, kronik bel ağrısı, fibromiyalji ve depresyonda etkili olduğu gösterilmiştir (19). SNRI tedavisi en az 4-6 hafta boyunca denenmeli, etkin bir ağrı modülasyonu sağlanamazsa doz ayarlamasına gidilmeli, gerekirse kombinasyon tedavisine geçilmelidir. Venlafaksinin yaşlı hastalarda, kan basıncı regülasyonunu bozucu etkisi göz ardı edilmemeli ve yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gabapentanoïdler arasında gabapentin ve pregabalin bulunur. Bunlar, dorsal kolondaki presinaptik alfa-2-delta kalsiyum kanallarını bloke ederek nörotransmitter salınımını engelleyen bir antikonvülsan ilaç grubudur (20). Nöropatik ağrının tedavisinde birçok uluslararası rehberce birinci basamak ajanlar olarak kabul edilirler (21). Hem pregabalin hem de gabapentin, post-herpetik nevraljide, diyabetik polinöropatide etkindirler. Yapılan çalışmalarla, pregabalinin spinal kord yaralanmalarında, plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (22). Gabapentanoïdler en fazla tolere edilen dozda dört ila altı hafta süreyle denenmelidir . Kötü tolere edilen yan etkiler veya yetersiz ağrı tedavisini varlığında, dozaj ayarlaması, ilacın kesilmesi, diğer birinci basamak ajanlara geçilmesi veya bir kombinasyon terapisi denenmelidir. En sık görülen yan etkiler, uyku hali, halsizlik, baş dönmesi ve alt ekstremitte ödemdir (22).

TCA'ların, SNRI'lerin ve gabapentanoïdlerin yan etki profili, birçok hastada, özellikle yaşlılarda, en düşük dozlarla bile temkinli olmayı gerektirir. Alternatif olarak, topikal ilaçlar birçok kılavuz tarafından desteklenir. Kılavuzlarda belirtilen topikal preparatlar lidokain yamaları ve kapsaisin ile sınırlıdır. Topikal lidokain periferik sinirlerdeki ektoptik yanmaları baskılayarak ağrıyı modüle eder. Post herpetik nevraljinin tedavisinde kullanılabilir ancak ameliyat sonrası nöropatik ağrıda ve allodini ve hiperaljezi ile seyreden diyabetik nöropatik ağrıda etkisizdir. Kapsaisin, Ad ve C-sinir liflerinde bulunan TRPV1 reseptörüne bağlanarak etki gösterir. Bu P maddesi salınımı ve sinirin depolarizasyonu ile sonuçlanır. Uzun süreli maruz kalma aşırı uyarılmaya, P maddesinin tükenmesine, sinirin duyarsızlaştırılmasına ve tersinir sinir dejenerasyonuna neden olur (23). Yüksek konsantrasyondaki (%8)

# KONUŞMA METİNLERİ

kapsaisin üçüncü yada dördüncü basamak tedavi seçeneği olarak, oral tedavinin yan etkilerinden kaçınan hastalar için nöropatik ağrı tedavisinde kullanılabilir.

## İkinci basamak tedaviler

Tek bir ilacın tüm hastalar için nöropatik ağrıya tek başına etkili olabilmesi mümkün değildir ve yukarıda bahsedildiği gibi ağrının kesilmesi genellikle kısmidir ve yan etkiler tolere edilebilirliği sınırlar (11). Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, nöropatik ağrısı olanların% 45'i ağrıları için iki veya daha fazla ilaç kullanmaktadır (24). DPPN'li hastaların yüzde doksanı ağrıları için çoklu ilaçlar kullanmaktadır (25). Kombinasyon tedavisi, çoğu kılavuz tarafından nöropatik ağrının yönetiminin önemli bir parçası olarak kabul edilir; ancak, etkili stratejilere dair sınırlı kanıt vardır. Bazı durumlarda, kombinasyon terapisi etkinliği artırabilir ve bireysel ilaçların daha düşük dozları nedeniyle doz azalmasını sağlayabilir ve yan etkileri azaltabilir.

Nöropatik ağrı için kombinasyon tedavisinin bir Cochrane incelemesinde, gabapentin ve opioid kombinasyonunun, yalnızca gabapentin veya opioidlerden daha iyi ağrı kesici etki sağladığını göstermiştir. Ancak bu durumda advers olay gelişiminin de artmasına neden olmuştur. Hesaplanan NNT (number need to treatment) 9.5 (5.0-86) ve NNH (number need to harm) 10 (6.5-25) olarak hesaplanmıştır. Bu durum, hastaların yaklaşık% 10'unun kombinasyondan fayda sağlayacağını göstermektedir (26).

Çok uluslu büyük bir çalışmada, duloxetine 60 mg ve pregabalin 300 mg kombinasyonunun, diyabetik periferik nöropatideki ağrı için monoterapiden daha iyi sonuç sağladığı görülmüştür (27). Bununla birlikte, diyabetik periferik nöropatide, nortriptilin ve pregabalinin ağrıyı azaltmada monoterapiden daha etkili olduğu gösterilmiştir (28). Benzer şekilde, TCA imipramin ve pregabalin kombinasyonu, ağrıları iyileştirmiş; ancak, yan etkiler daha yüksek oranda gözlenmiştir (29). Kombinasyon tedavisi, ikinci ilacın deneme süresi boyunca denenmeli ve etkisizse veya yan etkiler artıyorsa kesilmelidir.

Tramadol, çoğu kılavuzda ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir, ancak akut nöropatik ağrı, kansere bağlı nöropatik ağrı ve aralıklı nöropatik ağrının alevlenmesinde birinci basamak olarak kabul edilir. Tramadol, çoklu etki mekanizmalarına sahiptir, ancak öncelikle zayıf bir opioid agonisti ve serotonin ve norepinefrin geri alımının inhibitörü olarak görev yapar. Tapentadol daha yeni bir zayıf m reseptörü agonisti ve norepinefrin geri alım inhibitörüdür. Tramalden daha güçlü etkisinden dolayı bazı kılavuzlar tarafından üçüncü veya dördüncü basamak tedavi olarak kabul edilir (12). Etki mekanizması, tramadolunkinden biraz farklıdır, daha güçlü noradrenalin geri alım inhibisyonu yapar ve serotonin geri alım üzerinde neredeyse hiç etkisi yoktur. DPPN tedavisinde bazı etkinliklerin olduğu gösterilmiştir (30).

## Üçüncü basamak tedaviler

### Serotonin-Spesifik Geri Alım İnhibitörleri / Antikonvülsanlar /NMDA Antagonistleri

Yukarıda bahsedilen ilaç gruplarını tolere edemeyen veya birinci veya ikinci basamak tedaviden yeterli ağrı yanıtını elde edemeyen bir hasta için, uzman bir ağrı kliniğine havale önerilir. Bu durumda, serotonine özgü geri alım inhibitörlerinin (SSRI'ların) kullanımını düşünebilir. Lamotrigin, karbamazepin, topiramid ve sodyum valproat gibi antikonvülsanlar ve NMDA antagonistleri de diğer tedavi seçenekleri olarak düşünülebilir (11). Bununla birlikte, Uluslararası Nöropatik Ağrı Kongresi (NeuSPIG) kılavuzlarının en son güncellemesinde, bu tedavi seçeneklerinin yeterli kanıt düzeyinin olmadığı belirtilmiştir (31). Şu anda, bu ilaçların birinci basamak tedavide kullanılmaması önerilir.

Epidural enjeksiyon tedavileri, radyofrekans tedavileri ve sempatik sinir blokajları da ilaç tedavisinden sonra yetkin birimlerce uygulanması gereken diğer tedavi modaliteleridir.

## Dördüncü basamak tedaviler

### Nörostimülasyon

Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu'nda (EFNS) nörostimülasyon ile ilgili kılavuzlarda belirtildiği gibi, "gerçek hayatta, yeterli düzeyde bir ağrı hafiflemesi hastanın kabul edilebilir bir yaşam kalitesine sahip olmasını sağlar".

# KONUŞMA METİNLERİ

Nöropatik ağrısı olan ve kabul edilebilir bir yaşam kalitesi elde edemeyen hastalar için, nörostimülasyon bir tedavi seçeneğidir. Yetkin merkezlerde bu tedavi seçeneği dördüncü basamak olarak denenebilir.

## Beşinci basamak tedaviler

### Opioidler

Nöropatik ağrı için rehberlerde opioidlerin ikinci, üçüncü veya dördüncü basamak tedavi olarak önerildiği bilinmektedir(18). Bununla birlikte, opioidlerin, NICE rehberine (18) göre nörostimülasyon denenmesinden sonra, dördüncü basamakta kesin olarak düşünülmesi önerilmektedir. Uzun vadeli etkinlik verilerinin eksikliği ve önemli yan etkiler hakkındaki endişeler, opioidleri çoğu kılavuzda ikinci veya dördüncü basamak tedavi basamağına koymaktadır.

Çoklu opioidler (örneğin, oksikodon, morfin, metadon ve levorfanol), çeşitli nöropatik ağrı rahatsızlığı olan hastalarda, sekiz gün ila sekiz hafta arasında değişen sürelerde etkinlik göstermiştir (32, 33). Öte yandan, kronik sinir kökü ağrısı için bir çalışmada morfinin plasebodan farklı etkinliğe sahip olmadığı gösterilmiştir (34). Kısa sürede nöropatik ağrının azaltılması opioidlerin özelliğidir. Yetişkinlerde kronik nöropatik ağrıda morfin ve plaseboya ilişkin çalışmalarda, nöropatik ağrıda sadece orta derecede (% 30) bir iyileşme bulunmuştur (35). Cooper, morfinin herhangi bir nöropatik ağrı durumunda etkili olduğu yönündeki öneriyi desteklemek ya da reddetmek için yeterli yüksek kaliteli kanıt bulunmadığı sonucuna varmıştır.

Özetlemek gerekirse, ilk basamak tedavide, TCA'lar, gabapentanoïdler, SNRI'lar, topikal lidokain ve kapsaisin ile birlikte multidisipliner bakımı ihtiyacı belirlenmelidir. Ortalama dört ila altı hafta boyunca bu medikal tedavi denenmelidir. Eğer kabul edilebilir ağrı yanıtı sağlanamazsa, tedavi kesilmeli ve bir sonraki ilaca veya bir sonraki tedaviye doğru ilerlenmelidir. İkinci basamak tedavi, tramadol ve kombinasyon tedavisini içerir. Tramadol sadece semptomların şiddetlenmesini önlemede kullanılmalıdır, yaşlılarda dikkatli olunması önerilmektedir. Kombinasyon tedavisi, nöropatik ağrının tedavisinde yaygındır; kombinasyon öncesinde ilk ilacın etkin süre kullanılıp kullanılmadığından emin olunmalı ve hasta artan yan etkiler ve etkinlik değerlendirmesi için izlenmelidir. Birinci ve ikinci basamak tedavilere cevap veremeyen hastaların ağrı merkezlerine başvurmaları önerilmelidir. Bu durumda, bir SSRI, antikonvülsan veya NMDA reseptör antagonistleri denenmesi düşünülebilir. Üçüncü basamak tedavi, epidural enjeksiyon, radyofrekans, sempatik blokaj gibi girişimsel tedavileri içerir.

### Kaynaklar

1. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136(3):380-7.
2. Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, Bouma PA, Sturkenboom MC. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *PAIN®*. 2008;137(3):681-8.
3. Pain NN. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. *NICE Clinical Guidelines*. 2013.
4. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current medical research and opinion*. 2006;22(10):1911-20.
5. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36.
6. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92(1-2):147-57.
7. Farrar JT, Young Jr JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94(2):149-58.
8. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*. 1986;27(1):117-26.

# KONUŞMA METİNLERİ

9. Newland PK, Naismith RT, Ullione M. The impact of pain and other symptoms on quality of life in women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Journal of neuroscience nursing: journal of the American Association of Neuroscience Nurses*. 2009;41(6):322.
10. Cruccu G, Truini A. A review of neuropathic pain: from guidelines to clinical practice. *Pain and therapy*. 2017;6(1):35-42.
11. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al., editors. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clinic Proceedings*; 2010: Elsevier.
12. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Canadian Family Physician*. 2017;63(11):844-52.
13. Attal N, Cruccu G, Baron Ra, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European journal of neurology*. 2010;17(9):1113-e88.
14. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(4).
15. Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(11):2483.
16. Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Current opinion in neurology*. 2009;22(5):467-74.
17. Moulin D, Boulanger A, Clark A, Clarke H, Dao T, Finley G, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Research and Management*. 2014;19(6):328-35.
18. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Medicine*. 2019;20(Supplement\_1):S2-S12.
19. Sumitani M, Sakai T, Matsuda Y, Abe H, Yamaguchi S, Hosokawa T, et al. Executive summary of the Clinical Guidelines of Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: by the Japanese Society of Pain Clinicians. *Journal of anesthesia*. 2018;32(3):463-78.
20. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME, et al. Upregulation of dorsal root ganglion  $\alpha 2\delta$  calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *Journal of Neuroscience*. 2001;21(6):1868-75.
21. Moulin D, Clark A, Gilron I, Ware M, Watson C, Sessle B, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain—consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Research and Management*. 2007;12(1):13-21.
22. Vranken J, Dijkgraaf M, Kruis M, Van der Vegt M, Hollmann M, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain*. 2008;136(1-2):150-7.
23. Casale R, Symeonidou Z, Bartolo M. Topical treatments for localized neuropathic pain. *Current pain and headache reports*. 2017;21(3):15.
24. Tarride J, Collet J, Choiniere M, Rousseau C, Gordon A. The economic burden of neuropathic pain in Canada. *Journal of medical economics*. 2006;9(1-4):55-68.
25. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *European Journal of Pain*. 2008;12(6):804-13.
26. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(7).
27. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"—a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *PAIN®*. 2013;154(12):2616-25.
28. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *The Lancet*. 2009;374(9697):1252-61.

# KONUŞMA METİNLERİ

29. Holbech JV, Bach FW, Finnerup NB, Brøsen K, Jensen TS, Sindrup SH. Imipramine and pregabalin combination for painful polyneuropathy: a randomized controlled trial. *Pain*. 2015;156(5):958-66.
30. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion*. 2011;27(1):151-62.
31. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):162-73.
32. Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain*. 2001;90(1-2):47-55.
33. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 2005;293(24):3043-52.
34. Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain*. 2007;130(1-2):66-75.
35. Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ, Derry S, Carr DB, Aldington D, et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017[5].

# KONUŞMA METİNLERİ

## SİGARA BIRAKMA TEDAVİSİNDE FARMAKOLOJİK AJANLAR

### DİDEM GÖRGÜN

İSTANBUL YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Sigara dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada erişkin nüfusta sigara içme sıklığı endüstriyel ülkelerde azalırken, gelişmekte olan ülkelerde artış göstermektedir. Türkiye’de toplam olarak 14,8 milyon kişi (%27,1) tütün ürünü kullanmaktadır. Tütün kullanım sıklığı erkeklerde (%41,5) kadınlara göre (%13,1) daha yüksektir. Sigara dünyada her yıl 5 milyon kişinin, ülkemizde ise 100 bin kişinin erken yaşta ölümüne neden olmaktadır. Dünyada sigara içmenin yaygınlığının bir ölçütü olarak yapılan araştırmalarda sigaradan dolayı her 10 saniyede bir kişinin öldüğü hesaplanmaktadır (1,2,3)

Sigara vazgeçilebilir bir alışkanlıktır. Ancak sigara içimi/bağımlılığı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün sınıflandırılmasında (International Classification of Diseases, 10th Revision; F.17) bir hastalık olarak ele alınmaktadır. Bu nedenle sigara bağımlılığının (hastalığının) tedavisi

hekimin görevleri arasındadır. Hekim karşılaştığı her hastayı sigara alışkanlıkları açısından sorguladıktan sonra hastasına sigarayı bırakmasını önermeli, bırakma konusunda hastasını yönlendirip, gerekli tedavi yöntemlerini uygulamalıdır. Sigarayı bırakma döneminde hastanın izlenmesi ve desteklenmesi gereklidir.

21. yüzyıl başlarında DSÖ’nün hazırladığı rapora göre, tütün kullanımının, hem içiciler, hem de çevresel olarak tütünün yanma ürünlerine maruz kalan kişilerin sağlığı üzerine kanıtlanmış olumsuz etkileri olmasına karşın, dünya nüfusunun 1/3’ü, sigara içimini sürdürmektedir. (4) Ülkemizde yapılan iki farklı çalışmada da, sigara içiminin sağlık üzerine olan etkilerinin bilinmesine karşın alışkanlığın sürdürüldüğü gösterilmiştir (5,6). Sigara içiminin, sağlık açısından bilinen olumsuz etkilerine karşın sürdürülmesi, nikotine bağlı olarak gelişen bağımlılık ile açıklanabilir. (7) Sigara içimi basit bir davranış değil, karmaşık bir fizyolojik bağımlılıktır. (8)

Sigaradaki bağımlılık yapan madde ise nikotindir. Nikotin eroin ve kokain kadar bağımlılık yapan bir maddedir. Vücutta çeşitli mediatörlerin salınımına neden olarak etki gösterir. Bu mediatörler arasında noradrenalin, asetilkolin, dopamin, 5 hidroksitriptamin, gama aminobütirik asit ve endorfin yer alır. (9)

Nikotin opioid, etanol ve kokaine benzer şekilde dopamin salınımını artırır. İnhal edildikten sonra pulmoner kapiller kana, ardından hızla arteriyel dolaşıma ve beyne ulaşır, öforik duygulanım durumu oluşturur. Nikotin yoksunluğu irritabilite, uykusuzluk, anksiyete, konsantrasyonda azalma, konfüzyon, açlık hissi, empotans, depresyon gibi bulgulara yol açar. İlk 24-48 saatte en yoğun hissedilir, giderek azalarak 15 günden sonra kaybolur. (8)

Nikotin bağımlılığını ve özellikle şiddetini değerlendirme amacıyla geliştirilen birkaç ölçek bulunmaktadır. Bunlardan rutinde en çok tercih edileni Fagerström testidir. 6 sorudan oluşan test sonucunda 0-2: çok az bağımlılık, 3-4 az bağımlılık, 5: orta derecede bağımlılık, 6-7: yüksek bağımlılık, 8-10: çok yüksek bağımlılık olarak değerlendirilmektedir. (10) European Medical Association Smoking or Health (EMASH) önerdiği klavuzda ilk sigarayı kalktıktan kaç dakika sonra içtiği ve günde kaç sigara içtiği sorgulanarak bağımlılık düzeyi belirlenir. (11)

Sigara içenlerin %70i sigarayı bırakmak ister ve %46sı bırakmayı denemektedir. Ancak sigarayı kendi kendine bi-



# KONUŞMA METİNLERİ

rakma oranı ise %3- 5 dir. Sigara içicilerinin büyük çoğunluğu sigarayı bırakabilmek için tıbbi desteğe gereksinim duyarlar. Nikotin bağımlılığı için uygulanacak tedavi biçimi ve süresi kişiye özel olmalıdır. Bu amaçlarla uygulanan sigara bırakma tedavileri; nikotin replasman tedavisi (NRT), bupropion ve vareniklin ile yapılan medikal tedavidir.(9)

## **NİKOTİN REPLASMAN TEDAVİSİ**

Nikotin, öforiye yol açması açısından amfetamin, kokain veya opiyadlarla karşılaştırılabilecek güçlü psikoaktif bir ilaçtır.(12) Nikotin replasman tedavisinin amacı, sigaranın kesilmesini izleyen dönemde ortaya çıkan nikotin yoksunluk semptomlarını ortadan kaldırmaktır. Böylece sigarayı bırakmak isteyen kişi yoksunluk semptomlarını daha az yaşayacak, sigaranın psikolojik ve davranışsal boyutu ile mücadele edecektir.

Nikotin yerine koyma tedavisi nikotin bağımlılığı olduğu saptanan kişilere hekim kontrolünde uygulanmalıdır. Fagerström Tolerans Anketine göre orta ve üzeri bağımlıların sigarayı bırakırken nikotin yerine koyma tedavisinden yarar görmeleri mümkündür. Kişide yüksek veya orta derecede nikotin bağımlılığı saptanırsa, günde 15 adetten fazla sigara içiyorsa veya hafif derecede bağımlı olmasına rağmen sigarayı bırakmak için kullandığı diğer yöntemlerden fayda görmemişse NRT tedavisi uygulanır.

Nikotin replasman tedavisi ile vücuda verilen nikotin dozu sigara içimiyle alınan dozdan çok daha düşüktür. Bir sigara içiminden 10 dakika sonra ulaşılan plazma nikotin düzeyi 20-50 mg/L arasında, ortalama 35 mg/L'dir. Oysa nikotin replasman tedavisi için kullanılan nikotin sakızları ve nazal spreyle nikotin plazma seviyesi 6-8 mg/L, transdermal formlarda ise 12 mg/L düzeylerinde pik yapmaktadır. NRT amacıyla kullanılan ilaçlar genellikle 2-8 haftalık aralıklarla azaltılarak kesilir

Nikotin replasman tedavisinde günümüzde kullanılan nikotin formları, sakız, nazal sprey, oral inhaler ve transdermal bantdır . NRT'de en sık kullanılan formlar nikotin sakızı ve bantdır. Ülkemizde transdermal bant ve sakız formları bulunmaktadır.(13)

## **Nikotin Bandı**

Nikotin bantı ile vücuda saatte 1 mg nikotinin kontrollü olarak verilmesi sağlanır. Bantın 16 saat ve 24 saat vücuda yapışık kalan iki formu vardır. 24 saatlik formu ile 21 mg, 16 saatlik formu ile 15 mg nikotin alınmaktadır. Ülkemizde 24 saatlik formu bulunan bantlar üç farklı boyutta olup, 30 cm<sup>2</sup>'lik bantta 21 mg, 20 cm<sup>2</sup>'lik bantta 14 mg, 10 cm<sup>2</sup>'lik bantta 7 mg nikotin vücuda alınmaktadır. Sigaranın bırakılması aşamalarında 2-4 haftada bir NRT'de doz azaltımı yapılarak, daha düşük dozda nikotin içeren banta geçilir ve tedavi 8-12 haftada sonlandırılır.

Günde 15 adetten fazla sigara içenlerde 21 mg başlanması, bu dozda 4 hafta devam edilmesi, daha sonra 2' şer hafta süreyle sırayla 14 mg ve 7 mg olarak tedavinin 8 haftaya tamamlanması önerilmektedir. 10-15 adet/gün içenlerde düşük dozlarla başlanabilir.

Nikotin bantının kullanımı oldukça kolay olmakla birlikte dozun titre edilmesi mümkün değildir ve saatte 1 mg nikotin organizmaya geçmektedir. 16 saatlik formların amacı 24 saatlik formları kullanımı sırasında vücuda gece verilmeye devam eden nikotinin neden olabileceği uykusuzluk, huzursuzluk gibi semptomları önlemektir. 16 saatlik nikotin bantları kişinin sigara içme profiline daha çok uymaktadır. Fakat 24 saatlik formları ile sürekli bir plazma düzeyi sağlandığı için sabah nikotin açlığı oluşmayacağı ve hastanın sigara içme isteğinin daha az olacağı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda nikotin transdermal bantların her iki formu arasında anlamlı bir etkinlik farkı bulunamamıştır.

Yapılan çalışmalarda, nikotin bandı kullanırken ilk iki hafta içinde sigara hiç içmeyenlerin 6 ay sonunda sigarayı bırakmış kalma oranlarının plaseboya oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır(14,15) Yoğun davranışsal destek programları ile nikotin bandının kombinasyonu üzerinde yapılan çalışmalarda transdermal nikotin bant tedavisine ek olarak hangi davranışsal destek yöntemi kullanılırsa kullanılsın bırakma başarısı iki kat arttığı saptanmıştır.(16)

Transdermal bant sabah kuru, temiz ve kılsız deriye (genellikle gövdenin üst kısmına, omuz etrafına ve üst kol bölgesine) yapıştırılır. Her gün farklı bir bölgeye yapıştırılır ancak dört gün sonra tekrar aynı yere yapıştırılması

# KONUŞMA METİNLERİ

önerilir. Bantların yan etkileri genellikle hafif ve geçicidir, nadiren tedavinin kesilmesine neden olur. Bant yapıştırılan yerde lokal deri reaksiyonlarının yanı sıra, ürtiker, baş ağrısı, aritmi, taşikardi, bulantı, hafif vertigo, sersemlik, kas ağrıları, uykusuzluk, soğuk algınlığı benzeri semptomlar, bulantı, nadir olarak karın ağrısı, dispepsi, öksürük, anormal rüya görme, artrit, anksiyete, emosyonel değişiklikler, kabızlık ya da diyare, eklem ve sırt ağrısı ortaya çıkabilir. Ciddi deri reaksiyonları, ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarında tedavi kesilebilir. Gebelerde ve süt emziren kadınlarda, aktif yada son bir ay içinde miyokard infarktüsü geçirenlerde, unstable angina ve aritmileri olanlarda nikotin band ve diğer nikotin replasman tedavileri uygulanmamalıdır. Karaciğer ve böbrek yetmezliği, hipertiroidi, hipertansiyon, tip I diabetes mellitus, feokromastoma ve kalp yetmezliği olanlarda nikotin replasman tedavisi kullanımı sırasında çok dikkatli olunması gerekmektedir. Ayrıca tedavi süresince sigara içmemesi gerektiği konusunda uyarılmalıdır.[13]

## **Nikotin Nazal Sprey**

Nikotin nazal sprey (NNS), her püskürtmede 0.5 mg nikotin veren pompa şeklindeki nikotin tedavi formudur. Her burun deliğine birer kez püskürtülür ve her defasında 1 mg alınması amaçlanır. Saatte 1-2 doz, azami 5 doz önerilmektedir, nikotin nazal mukozadan hızlıca emilir ve yaklaşık 10 dakika içinde pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. NNS'in yüksek bağımlılığı olan olgular için uygun olduğu düşünülmektedir. Önerilen doz 10-40 püskürtme/gündür. Tedavi süresi 3-12 ay arası değişmektedir. Nikotin nazal spreyn yan etkisi mukozal irritasyona bağlı nazal sekresyonlarda artış, mukozada konjesyon, gözlerde yaşarma, öksürük, burun çekme ve aksıraktır. Ancak bu semptomların bir çoğu birkaç günlük kullanımdan sonra azalmaktadır. Önerilen doz her burun deliğine saatte bir kez nazal spreyi püskürtmektir. [17]

## **Nikotin Sakızı**

Sakız formlarının biyoyararlanımları sınırlıdır. Nikotin sakızlarının 2 mg ve 4 mg'lık formları vardır. Sakızlarda bulunan nikotin, çiğneme sırasında ağız mukozasından emilir. Emilimin iyi olabilmesi için ağızın pH'sı ve çiğneme tekniği önemlidir. Hızlı çiğnenmesi aşırı tükürük salgısına ve gastrointestinal sistem yan etkilerine yol açacağından sakızın yavaş çiğnenmesi önerilmektedir. Sigara içme isteği ortaya çıktığı zaman, nikotin tadını hissedene kadar sakızı 5-10 kez çiğneyip sonra bir kaç dakika yanak mukozasında bekletmelidir, bu dönemde mukozadan emilim olacaktır. Sakız çiğnedikten 20-30 dakika sonra plazma pik değerine ulaşır. Sakızlar, düzenli kan nikotin düzeyi sağlayamadığından, çiğneme sıklığı ve miktarını genellikle kişiler kendi ihtiyaçlarına göre belirlemektedir. İki sakız arasında en az yarım saat ara bırakılmalıdır. Nikotin sakızı kullanarak sigarayı bırakacak olan kişilere genellikle önerilen yöntem, sigara içimini tamamen durdurması ve düzenli olarak (sabah uyanmasından itibaren 8-10 saat sonrasına kadar her saat) sakızı çiğnemesidir. Fagerström Testine göre orta ve düşük bağımlılığı olanlarda 2 mg'lık sakızlarla, yüksek bağımlılığı olanlarda 4 mg'lık sakızlarla tedavinin başlanması önerilir. Günde en fazla 24 adet çiğnenmesi önerilmektedir. Nikotin sakız tedavisinin 8-12 hafta kullanılması yeterlidir, ancak gerektiğinde bu süre uzatılabilir. Birçok çalışmada tedavinin en az 6-12 hafta bazen bir yıla kadar devam ettiği görülmüştür. Sigarayı bu yöntemle bırakan olguların %10'unun bir yıldan daha uzun süre sakız çiğnemeye devam ettiği bilinmektedir. Nikotin sakızlarının yan etkileri, ağız, boğaz ve midede nikotin yutulmasına bağlı olarak ortaya çıkan bulantı, kusma, hazımsızlık, hıçkırık bazı geçici hafif semptomlardır. [18]

## **Nikotin sublingual tablet:**

Nikotin dilaltı tablet formunda, 2 mg'lık tabletler dilaltında çözünmekte ancak oral mukozanın her tarafından emilebilmektedir. Etkinliğin iyi olabilmesi için her saat bir tablet kullanılması önerilmektedir. Tabletler 20 dakika kullanıldıktan sonra atılmalıdır. [19]

## **Nikotin pastil:**

Nikotin pastillerinin 1mg, 2 mg ve 4 mg'lık formları mevcuttur. Pastilin ağız içinde çevirilerek yavaş yavaş çözülmesi sağlanmaktadır. Pastil 30 dakikalık bir kullanımdan sonra atılmalıdır. Amaçlanan saatte bir pastil, günde 15 ve üstü pastil kullanılmasıdır.

# KONUŞMA METİNLERİ

## **Nikotin inhalatör:**

Nikotin inhalatör, inhalasyon kartuşlarından oluşur. Her inhalatör kartuşu 10 mg nikotin içermekte ve her kullanışta 1.5-2.0 mg nikotini dışarıya bırakmaktadır. Etkin bir kullanım için 6 inhalatör kartuşu/gün tüketilmesi önerilmektedir. İnhalasyon ile ilaç oral mukozada depolanarak absorbe olmaktadır. Yeterli serum seviyesinin oluşabilmesi için inhalatörün her saat 20 dakika kullanılması önerilir. Nikotin inhalatör sigara ağızlığına benzer şekilde olduğu için sigara ile ilgili el ve ağız alışkanlığının yerini doldurması açısından yararlı olabilir. Nikotin inhalatör kullanılarak sigarayı bir yıl bırakmış kalma oranı %15 olarak bulunmuştur. Nikotin inhalatör kullanımının yan etkileri; ağız ve boğaz irritasyonu ve öksürüktür. Günde en az dört inhalatör kullanılması (4-10 inhaled/gün) ve bu tedaviye 3 ay devam edilmesi, bunu takip eden üç ayda dozun azaltılması önerilmektedir.

NRT güvenilir bir tedavi biçimidir ve tüm sigara içicilerine önerilmelidir, Kullanılacak ürünün biçimi uygulanabilirliğine ve kişinin seçimine göre yapılmalıdır. Nikotin sakızı, transdermal nikotin bandı, nazal sprey ve inhalerin başarı oranları birbirine benzerdir. Değişik formların ortalama etkinlikleri arasında anlamlı farklılık yoktur, birini diğerine göre üstün olarak öneren kontrollü bir çalışma yoktur. (20,21)

Bant ve nazal sprey formu gibi farklı NRT formlarının kombine edilmesi tek başına tedaviden daha etkili ve aynı zamanda da güvenilir bulunmuştur. (20)

NRT ile birlikte sigara içmeye devam edenlerde solgunluk, terleme, bulantı, tükürük artışı, sersemlik, kusma, karın ağrısı ve diyare, baş ağrısı, iştihayı ve görme bozukluğu, tremor ve konvülsiyonlar gibi yan etkiler görülebilir.

Başlangıçta herhangi bir NRT seçilebilir. Tedavi başarısızlığında ya da nikotin yoksunluk belirtileri yeterince kontrol altına alınamadığında, kombine tedavi kullanılabilir. En çok tercih edilen, bant ve sakız kombinasyonudur.

NRT'nin kullanılmaması gereken durumlar; gebelik, emzirme dönemi, 18 yaş altı, son 6 hafta içinde geçirilmiş akut miyokard infarktüsü, instabil anjina pectoris, aritmilerdir. Ayrıca bant formu, psöriazis ve egzema gibi inatçı deri hastalığı olanlarda önerilmemektedir. (13)

## **BUPROPION**

Bupropion; nontrisiklik, aminoketon bir antidepressif bir ajan olmakla birlikte sigaranın bırakılma oranını plaseboya göre yükseltmektedir. (22,23,24) Noradrenerjik ve dopaminerjik aktiviteye sahiptir. Norepinefrin ve dopaminin sinaptik geri alınımının zayıf bir inhibitörüdür. Nikotin yoksunluk belirtilerinin azalmasına neden olur. Bu etkisi antidepressan özelliğinden bağımsızdır. Bupropion ile yapılan 53 çalışmanın analizinde ilacın tek başına kullanıldığında kişinin sigara bırakma başarısını yaklaşık 2 kat arttırdığı ( [OR] 1.94, [CI: % 95 ] 1.72 to 2.19) saptanmıştır. Bupropion tedavisine NRT eklenmesi tedavi başarısını anlamlı oranda arttırmamaktadır. İlacın uzun süreli kullanımında relaps önlemedeki etkinliği kanıtlanamamıştır (25) .

Bupropionun 150 mg'lık tabletleri vardır ve tedavi bupropion 300mg/gün dozunda kullanılarak 8 hafta sürer ancak 6 ay kadar sürdürülebileceği bildirilmektedir. (26) Bupropion tedavisine sigara bırakılmadan önce başlanır, ilk 3 gün 150 mg, 4. günden itibaren 300 mg (150 mg 2x1) dozunda ilaç kullanılarak, 7-14 gün içinde bir sürede hedef bırakma günü belirlenir. Olgu tedavi alırken sigarayı bırakır ve tedavi aynı dozda sürdürülür. (27)

Yan etkileri en sıklıkla baş ağrısı, uykusuzluk ve ağız kuruluğudur. Konvüzyon hastalarının yaklaşık %0.1'inde olur; bu risk özgeçmişinde epilepsi öyküsü olanlarda, anorexia nervozada ve bulimiada artar. Konvüzyon ve konvüzyon eşliğini düşüren ilaç (alkol, nöroleptik) kullanım veya MSS travması öyküsü veren olgularda, kontrolsüz hipertansiyonu, ağır hepatik nekrozu, anoreksi ya da bulimia gibi yeme bozuklukları ve MAO inhibitörü kullanma öyküsü olanlarda 18 yaş altı sigara içenlerde, hamilelerde, bupropiona aşırı duyarlılığı olanlarda, santral sinir sistemi tümörü olanlarda, bipolar hastalığı olanlarda, çok ağır siroz olgularında kontrendikedir.

Ciddi yoksunluk belirtileri olan ya da monoterapi ile başarı sağlanamayan olgularda NRT ve bupropion kombine kullanılabilir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## VARENİKLİN

Vareniklin nöronal nikotinik reseptörlerin parsiyel agonistidir. Yarışmalı olarak bu reseptörleri bloke ederken bir miktarda reseptör aktivasyonuna neden olmaktadır. Nikotinik reseptörlerden  $\alpha 4 \beta 2$  subünitesini içerenler, nikotin bağımlılığı ve yoğun sigara içme isteği gelişiminde anahtar rol oynarlar. Vareniklin  $\alpha 4 \beta 2$  reseptörleri uyararak nikotinik agonist etkileri ile nucleus accumbensden dopamin salınımını sağlar, izleyen dönemde vareniklin kullanırken nikotin alınsa bile dopamin salınımında artış olmaz (antagonist etki). Vareniklin agonist ve antagonist fonksiyonları ile nikotin bağımlılığını azaltırken yoksunluk semptomlarının ortaya çıkmasını engeller (28,29,30).

Vareniklin kullanan olgular sigara içmeye devam ederken tedaviye günde 0.5 mg dozunu ilk üç gün kullanarak başlarlar, takiben 4-7. günler arası 0.5 mg sabah akşam, 8-14. günler arası 1 mg gün dozu ile devam edilir. Başlangıçta ilaç kullanırken sigara içmeye devam eden olgunun 8-14. gün arası, tercihen ilk haftanın sonunda 7. gün sigarayı bırakması amaçlanır. Tedavi 12 haftaya günde 2 kez 1 mg dozu kullanılarak tamamlanır

Vareniklinin gebelerde ve süt veren annelerde kullanımı uygun değildir. İlacın en sık bildirilen yan etkisi bulantı (%35.8) dir. Diğer yan etkiler uykusuzluk (% 22 ), anormal düşler ( % 14.4), baş ağrısı ( % 16.8) ve gastrointestinal yakınmalardır ( % 22.5). Bu yan etkilerin görülme sıklığını azaltmak amacı ile ilaç ilk hafta düşük dozda başlanıp titre edilerek doz artırılır. Yan etki geliştiğinde öncelikle ,doz azaltılmalıdır, doz azaltılınca semptomların azaldığı veya tamamen kaybolduğu görülmüştür.

Yan etkiler, özellikle bulantı ilacın kullanıldığı süre uzadıkça şiddetini kaybetmektedir.

Vareniklinin yaygın olarak kullanımını takiben nöropsikiyatrik semptomları arttırabildiği konusunda uyarı ve olgu bildirimlerinin olması nedeni ile ilacın prospektüsüne vareniklinin nöropsikiyatrik semptomları arttırabileceği, ajitasyon, depressif durum, intihar eğilimi ve varolan psikiyatrik durumun kötüleşebileceği bilgileri eklenmiştir. Bu tür semptomlar sigara içenlerde yaşanabildiği gibi nikotin yoksunluk semptomları çeken diğer olgularda da görülebilmektedir. Sigara bırakma davranışının kendisinde bütün bu nöropsikiyatrik durumları ve intihar eğilimini arttırabileceğinden , bu tabloların ilaçtan mı ortaya çıktığı tartışılmaktadır. İlaç kullansın kullanmasın bütün sigara bırakma girişiminde bulunan olgular hekimi ve yakınları tarafından bu tür semptomların ve duygulanım farklılıklarının oluşumu açısından yakından gözlenmelidir. Vareniklinin şizofreni, bipolar hastalıklar ve major depresyon geçiren olgularda güvenilirlik çalışmalarının bazıları 2012 yılı içinde sonuçlanmış ve ilacın yakın takip ile izlenen stabil dönemdeki olgularda kullanımı önerilmektedir.(31,32)

İlacın dikkat de azalma ve görüntü bozukluğu yapabildiğinin bildirilmesini takiben özellikle uzun süre araç kullananlarda, ağır vasıta şoförlerinde emniyetle kullanılamayabileceği gündeme gelmiş takiben pilotlarda ve hava trafik kontrolörlerinde kullanılmaması önerilmiştir . Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) vareniklinin kardiyak hastalarda dikkatli kullanılması yönünde bir uyarısı olmakla birlikte 2007-2012 yılları arasında yapılan çalışmalarda kardiyak riskin arttığına dair bir kanıt bulunamamıştır .(33,34,35) Vareniklinin ortalama tedavi süresi 12 haftadır, ancak 24 haftalık tedavinin sigarayı 6 ay ve 1 yıl için bırakmış kalma başarılarını arttırdığı da görülmüştür . Tedavi süresinin uzatılmasında nüks eğilimi olan olgular için düşünülebilir. Ancak sigara bırakmada yaklaşımları sırasında farmakoterapiye eşlik eden davranış desteği ve motivasyonel destek yöntemlerinin sigara bırakma başarısını arttıracakı unutulmamalıdır. (13)

## Kaynaklar:

1. Dağlı E. Are low income countries targets of the tobacco industry? Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3: 113-118
2. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması, 2012. Türkiye İstatistik Kurumu. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=13142>. (Erişim tarihi:15.06.2016).
3. Report on the Global Tobacco Epidemic. -MPOWER. Warning about the dangers of tobacco. WHO: 2011[http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240687813\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240687813_eng.pdf). (Erişim tarihi:15.06.2016)
4. Fichtenberg CM, Glantz SA. Effect of smoke free workplaces on smoking behavior: systematic review. BMJ 2002; [27] 325:188-91
5. Çelik P, Esen A, Yorgancıoğlu A, Şen FS. Manisa ilinde lise öğrencilerinin sigaraya karşı tutumları. Toraks

# KONUŞMA METİNLERİ

- Dergisi 2000;1:61-66.
6. Solak ZA, Göksel T, Erdinç E, Üstün H. Sigara ile ilişkili ciddi akciğer hastalığı olanların sigara içen yakınlarında sigara bırakma tedavisinin başarısı. *Toraks Dergisi* 2002; 3(3): 248-52
  7. Niu T, Chen C, Ni J, Wang B. Nicotinedependence and its familial aggregation in Chinese. *International Journal of Epidemiology* 2000; 29:248-52.
  8. Rennard SI, Daughton DM. Smoking cessation. *Chest* 2000; 117: 360-364).
  9. Haustein KO. Pharmacotherapy of nicotine dependence. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2000, 38: 273-90.).
  10. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict.* 1991; 86: 1119-27).
  11. Rustin TA. Assessing nicotine dependence. *Am Fam Physician* 2000, 62: 579-84.
  12. Henningfield, JE, Miyasato, K, Jasinski, DR. Abuse liability and pharmacodynamic characteristics of intravenous and inhaled nicotine. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 234 1).
  13. Türk Toraks Derneği Tütün Çalışma grubu, Sigara bırakma tanı ve tedavi uzlaşma raporu 2014; 36-41
  14. Fiorre MC, Smith SS. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A metaanalysis. *Jama* 1994.
  15. Wu P. Effectiveness of smoking cessation therapies: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Public Health* 2006
  16. Richmond, RL, Kehow, L, de Almeida Neto, AC. Three year continuous abstinence in a smoking cessation study using the nicotine transdermal patch. *Heart* 1997; 78:617
  17. Hjalmarson A, Westin A, Wiklund O. Effect of nicotine nasal spray on smoking cessation. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2567-72.
  18. Prochazka AV. New developments in smoking cessation. *Chest* 2000; 117:169S- 175S
  19. Elbert DG, Penny NG, Mikael F, Rollyn S. A Comparison of a nicotine sublingual tablet and placebo for smoking cessation. *Nicotine and Tobacco Research* 2002; 4: 441-50.
  20. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guideline for health professionals: an update: *Thorax* 2000; 55: 987-99. –
  21. Raw M, McNeill A, West R. Smoking Cessation Guidelines for Health Professionals A guide to effective smoking cessation interventions for the health care system. *Thorax* 1998; 53(Suppl 5) 1-18.
  22. Hurt, RD, Sachs, DPL, Glover, ED, et al. A Comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337:1195
  23. Jorenby, DE, Leischow, SJ, Nides, MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340:685-91.
  24. Simon, JA, Duncan, C, Carmody, TP, Hudes, ES. Bupropion for smoking cessation: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2004; 164:1797
  25. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24; (1):CD000031
  26. A US Public Health Service Report. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 283: 3244-54
  27. Ellin R. Bupropion and other non nicotine pharmacotherapies. *BMJ*; 2004: 509-11.
  28. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, Watsky EJ, Gong J, Williams KE, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 . 5;296(1):47-55
  29. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296(1):56-63.
  30. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a

# KONUŞMA METİNLERİ

7-week, randomized, placebo-controlled bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. Arch Intern Med. 2006 Aug 14;166(15):1561-8

30. Ostacher MJ, Nierenberg AA, Perlis RH, Eidelman P, Borrelli DJ, Tran TB, Marzilli Ericson G, Weiss RD, Sachs GS. The relationship between smoking and suicidal behavior, comorbidity, and course of illness in bipolar disorder.
31. J Clin Psychiatry 2006; 67:1907–1911.
32. Wilens TE, Biederman J, Adamson JJ, Henin A, Sgambati S, Gignac M, Sawtelle R, Santry A, Monuteaux MC. Further evidence of an association between adolescent bipolar disorder with smoking and substance use disorders: a controlled study. Drug Alc Depend 2008; 95: 188–198.)
32. European Smoking Cessation Guidelines: The authoritative guide to a comprehensive understanding of the implications and implementation of treatments and strategies to treat tobacco dependence. Revised 1st edition. October 2012.
33. Judith J Prochaska, Joan F Hilton. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012;344:e2856 doi: 10.1136/bmj.e2856 [Published 4 May 2012]
34. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study. BMJ. 2012; 8;345:e7176].

# KONUŞMA METİNLERİ

## OLGULARLA YATAK YARASINDA BESLENME ÜRÜNÜ SEÇİMİ

### HACER DOĞAN VARAN

ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Olgu 1. 80 yaşında, kadın hasta, hipertansiyon, ileri evre Alzheimer demans tanıları ile yakınları tarafından, oral alımda azalma, ateş, uykuya meyil şikayeti ile polikliniğe getirildi. Hastanın sistemik muayenesinde sağ akciğer bazalde krepitan raller ve sağ sakral bölgede evre 3 dekübit yarası mevcuttu.

Olgu 2. 75 yaş erkek, Parkinson hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon tanıları mevcuttu. 5 yıldır yatağa bağımlı, son 2 haftadır topukta ve sol kalçada evre 2-3 düzeyinde dekübit yarasının açılması sebebi ile polikliniğe getirilmişti.

Olgu 3. 78 yaşında kadın hasta, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve osteoporoz tanıları olan hasta kalça kırığı nedeni ile 2 ay önce opere edilmişti. Ancak o tarihten itibaren mobilize olamamıştı. Öncesinde de yürüme güçlüğü olan ve kilo kaybı olan hasta genel kontrol amaçlı polikliniğe getirilmişti. Yapılan fizik muayenesinde evre 1 dekübit yarası mevcuttu.

#### **Bu hastalarda yatak yarası için beslenme ürünü önerilerimiz nasıl olmalı?**

Basınç ülserleri (BÜ), dünya genelinde önemli bir sağlık sorunudur. Prevalans farklı sağlık kurumlarına göre değişmekle birlikte, hastaların yaklaşık %10-20'sini etkiler ve prognozu, tıbbi kaynak kullanımını ve sağlık maliyetlerini olumsuz etkiler. Beslenme desteği, basınç ülseri olan hastaların multidisipliner bakımında önemli bir strateji haline gelmiştir. Yetersiz beslenme basınç ülseri ile yakından ilişkili bulunmuştur ve BÜ hastalarının enerji gereksinimlerinin arttığı ve sıklıkla yetersiz beslendikleri gösterilmiştir. BÜ iyileşmesinde kalorinin önemi araştırmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle, basınç ülseri hastalarına nutrisyonel tarama, değerlendirme ve gereğinde nutrisyonel destek sistematik olarak düşünülmelidir. Uluslararası rehberler BÜ hastalarının yönetiminde beslenme desteğinin rolünü aşamalı olarak kabul etmiş ve Ulusal Baskı Ülseri Danışma Paneli (NPUAP), Avrupa Basınç Ülseri Danışma Paneli (EPUAP) Pan Pasifik Basınç Yarası İttifakı (PPPIA) tarafından 2014 yılında son bir basım yayınlanmıştır. Buna göre BÜ olan hastaların günlük enerji ve protein ihtiyacına dair öneri en az 30-35 kcal / kg / gün kalori ve 1.25-1.5-gram / kg / gün protein ve 1 ml/kalori başına hidrasyon şeklindedir. Ayrıca, özellikle evre 3-4 olan BÜ'de yara iyileşmesinde rol oynayan belirli besinler- arginin, çinko ve antioksidanlar ile takviyenin rolü de kılavuzda kanıt B düzeyinde vurgulanmıştır.

Arginin, protein anabolizmine (kollajen sentezi, hücre büyümesi) katkıda bulunan yarı-esansiyel bir aminoasittir. Ayrıca nitrik oksit donörü olarak, dokudaki kan akışını artırır, bağışıklık yanıtını artırır ve endotel progenitör hücrelerin kemik iliğinden mobilizasyonunu uyararak yara iyileşmesine katkıda bulunur. Çinko ise bağışıklıkta ve hücre proliferasyonunda görev alan, dna ve protein sentezinde görevli enzimlerin ko-enzimidir. Antioksidanlar, özellikle vitamin C, hücresel bağışıklıkta, fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezinde önemli rol oynar.

Hastalıklara özgü formüllerin BÜ'lerinin iyileşmesindeki rolünü daha iyi değerlendirmek için 2017 yılında yapılan kapsamlı bir sistematik bir gözden geçirmede; arginin, çinko ve antioksidanlar ile zenginleştirilmiş hastalık özgü beslenme ürününün BÜ hastalarının beslenme desteğindeki kullanımını A Sınıfı kanıt olarak desteklemektedir.

Hastalık spesifik ürünlerin dezavantajı fiyatlarının daha pahalı olmasıdır. Bununla birlikte bu ürünlerin iyileşme

# KONUŞMA METİNLERİ

süresini kısalttığı ve daha kısa süreli kullanım gerektiği için maliyet etkin oldukları tespit edilmiştir.

Sonuç olarak imkan var ise özellikle evre 3-4 BÜ olan hastalarda en az 8 hafta süreyle arjinin, çinko ve antioksidanlar ile zenginleştirilmiş hastalık spesifik ürünler ile etkin kalori protein desteğinin sağlanması tek başına yüksek kalori protein alımına göre yara iyileşmesinde üstün bulunmuştur ve A düzeyi kanıtı sahiptir[1].

Bu hastalarda olgu 1 ve 2 en az 8 hafta süreyle hastalık spesifik ürün sonrası yüksek kalori ve protein desteği takip edildi. Olgu 3 ise yalnızca yüksek kalori ve protein desteği ile takip edildi.

## **Referans**

1. Cereda E, Neyens JCL, Caccialanza R et al. Efficacy of a Disease-Specific Nutritional Support for Pressure Ulcer Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nutr Health Aging 2017; 21: 655-661.



# KONUŞMA METİNLERİ

## TERİPARATİD

### ÇAĞATAY ÇAVUŞOĞLU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ GERİATRİ ANABİLİM DALI

74 yaşında, 10 yıldır hipertansiyon ve yaklaşık 15 yıldır astım tanıları ile takipli kadın hasta 4-5 aydır belirgin, ayakta kalmakla artan bel ağrısı şikayeti ile geriatri polikliniğine başvurdu. Omuz ve kalça kuşağında da bazen ağrı yakınması mevcuttu. Sigara, alkol öyküsü olmayan hastanın 1 yıl önce düşme sonucu kosta kırığı mevcut.. Kullanmakta olduğu ilaçlar Kullandığı ilaçlar; ramipril/ hidroklortiyazid 5/25 mg 1\*1, Budezonid + Formoterol 12/400 mcg 2\*1, Montelukast 10 mg 1\*1, NSAİİ (arveles, apranax fort, dikloron retard). Kapsamlı geriatrik değerlendirmesinde hastanın günlük ve enstrümental temel yaşam aktivitelerinde bağımsız olduğu, depresyonunun olmadığı, malnutrisyon riskinin olduğu, kognitif açıdan değerlendirmesinin normal olduğu saptandı. Hasta desteksiz mobilizeydi. Fizik muayenesinde bir patoloji yoktu. Laboratuar tetkiklerinde ise d vitamin yetmezliği(6,9 ug/l) dışında patoloji saptanmadı. Bel ve sırt ağrısı olan hastanın çekilen torakolomber grafisinde fraktürler saptandı. Yapılan kemik mineral dansitometre(DXA) ölçümünde ise Femur boyun total t skoru -3,2, femur total t skoru -2,6 ve lomber total t skoru -4,1 saptandı. Hastanın sekonder osteoporoz açısından tetkikleri tamamlandı ve sekonder osteoporozu yol açabilecek bir neden saptanmadı. Kemik mineral dansitometresinde lomber t skorunun -4,1 olması ve fraktürlerinin olması nedeniyle d vitamini replasmanı sonrası teriparatid başlandı.

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro-mimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan progresif bir metabolik kemik hastalığıdır. Tüm dünyada insan yaşamının uzaması ve yaşlanan nüfusun artmasıyla, osteoporoz giderek önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Osteoporoz her iki cinsiyette görülen en sık metabolik kemik hastalığıdır. Hastalığın en önemli komplikasyonu, kemik kırıkları olup, kırıklara ikincil birçok sağlık sorunları yaratabilmekte ve hatta ölümcül olabilmektedir. Türkiye’de de toplum giderek yaşlanmakta ve dolayısıyla osteoporoz önemli bir sağlık sorunu olarak öne çıkmaktadır. Türkiye’de 2010 yılında yapılmış FRAKTÜRK araştırmasında, Türkiye’de 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50’sinde osteopeni ve %25’inde osteoporoz saptanmıştır.

2 tip osteoporoz mevcuttur.

1. Tip I Osteoporoz Menopoz sonrası, endojen östrojen 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 cinsten yaşa bağlı kaybını ifade eder.

Senil osteoporozun patogenezinde birçok faktörün sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yaşlanmayla birlikte osteoblast ve osteosit apoptozisi artar, osteoblastogenez azalır, yerini adipogenez alır ve lipotoksisite gelişir.

Osteoporoz tanısında en sık kullanılan teknik kemik mineral yoğunluğu ölçümüdür. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünde günümüzde önerilen yöntem santral dual-energy x-ray absorptiometridir (DXA). Femur, lomber ve bu bölgelerin kullanılmadığı durumlarda 1/3 distal radiustan ölçüm yapılmaktadır. DXA ile taranan kemik alanına düşen mineral yoğunluğu ölçülmektedir (g/cm<sup>3</sup>). Fakat DXA sonuçları osteoporoz açısından yorumlanırken KMY değil, T ve Z skorları kullanılır. T skoru, postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı

# KONUŞMA METİNLERİ

için kullanılmaktadır. T skoru  $> -1$  normal,  $-1$  ile  $-2.5$  arası osteopeni,  $< -2.5$  osteoporoz,  $< -2.5$  ve fragilite kırığı varlığı ise ciddi osteoporoz olarak yorumlanmaktadır. Kemik mineral yoğunluğu ölçümüyle birlikte mutlaka lumbal ve torakal vertebra grafileri görülmelidir.

Kemik mineral yoğunluğu ölçüm sıklığı tedavi almayan postmenopozal kadın ve 70 yaş üzeri erkeklerde 2 yılda bir, tedavi altında olan hastalarda yılda bir, sekonder osteoporozu olanlarda ve glukokortikoid kullananlarda 6 ay ya da yılda bir ve teriparatid tedavisi alanlarda 6 ayda bir kez olmalıdır. Kemik mineral yoğunluğu takibinde T ve Z skoru değil kemik mineral yoğunluğu ( $\text{g/cm}^3$ ) değerlendirilmektedir.

Takipte tekrarlanan ölçümlerin mümkünse aynı cihaz ve aynı teknisyen tarafından yapılması önerilir (Lunar, Hologic, Norland). Farklı cihazlarla yapılan ölçümlerde, değerleri eşleştirme için bulunan sonuçlar cihazlar için önceden saptanmış katsayılar ile çarpılıp elde edilen rakam göz önüne alınmalıdır. Vertebral ölçümlerdeki aşırı sapmalar değerlendirilmeli, farklı yöntemler ile de incelenmelidir.

İlk değerlendirme sekonder neden ekartasyonu için serum kalsiyum, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, 25(OH)D düzeyi, TSH, PTH, tam kan sayımı ve erkeklerde total testosteron içermelidir. Kemiğin yıkım ve yapım göstergesi olan kemik döngü belirteçlerinin osteoporoz tanısında rutin olarak yeri bulunmamaktadır. Risk değerlendirmesi ve tedaviye yanıtta kullanılabilir.

Osteoporozda kullanılan tedaviler antirezorptif ve anabolik olmak üzere gruplandırılabilir. Antirezorptif osteoporoz ilaçları bisfosfonatlar, denosumab, östrojen ve raloksifendir. Bu ilaçlar osteoklast aracılı kemik yıkımını baskırlar. Aksine, anabolik ajanlar ise osteoblast aktivasyonu ile yeni kemik yapımını artırmaktadır.

Anabolik ajanlar 2002'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi(FDA) onayı alan teriparatide, 2017'de FDA onayı alan abaloparatid ve henüz FDA onay aşamasında olan Romosozumabtır.

Parathormon(PTH) 84 aminoasitli(aa) bir polipeptittir. Teriparatid, recombinant insan PTH [PTH (1-34)], PTH'nin N terminal ucunun ilk 34 aa'ini içermektedir. Teriparatid, PTH1 reseptörleri üzerinden etki etmektedir. Sürekli PTH maruziyeti kemiklerde rezorpsiyona yol açmaktayken; aralıklı verilen PTH(1-34), anabolik etki ederek artmış kemik yapımını sağlamaktadır.

Paratiroid hormon ve PTH related peptid (PTH rp veya PTH ile ilgili peptid ) kemik hücrelerine iki isaret yolu ile etki ederler (Dual signaling pathway). Baslica hedef hücreler olgunlaşmamış osteoblastlardır. Osteoblast hücresinde Tip I PTH/PTH rp reseptörü adenil siklaz aktive edici protein olan Gs ve fosfolipaz C aktive edici protein olan Gq proteine bağlanır ve Gs ile Gq'yu aktive eder. Paratiroid hormonunun iskelet üzerine etkisi daha çok cAMP ve protein kinaz aktivasyonuna bağlıdır. Bu aktivasyon ise 1-7. aminoasitlerin işlevidir. Diğer yandan 28-32. aminoasit bölümü ise inositol trifosfat/diasilgliserol/protein kinaz C sisteminin aktivasyonunda anahtar rolünü oynar (1).Bu iki sistemin dengesi PTH'nin biyolojik etkisini sağlamaktadır. PTH'nin adenil siklazi aktive etmesi ise osteoblast fonksiyonu için mutlaka gereklidir. Paratiroid hormon etkisi ile değişik büyüme faktör genleri uyarılır. IGF-I, IGF-II ve TGF-b (Tümör büyüme faktörü) yanında TGF BP1-4 ve 5 (Bağlayıcı proteinler) bunlar arasındadır. Aralıklı uygulanan PTH tedavisi trabeküler kalınlığı arttırırken trabeküler sayıyı arttırmaz. Bunun sonucunda KMY ve kemik kuvveti artar. Kemikte trabeküler, endosteal ve periosteal appozisyon oluşur. Hücre düzeyinde PTH preosteoblast yapımını ve olgunlaşmasını sağlar ve kollajen sentezi artar . Ek olarak PTH osteoblastik sitokinleri aktive ederek (IL-6 gibi) osteoklastları da uyarır. Bunun sonucunda kemik rezorpsiyonu ile birlikte formasyonu döngüsüne imkan verir. Ancak formasyon yaniti daha erken ve güçlüdür ve bu sayede aralıklı PTH anabolik etki yapar. Ancak PTH'nin bu anabolik etkisinin moleküler fizyolojisi ile ilgili pek çok bilinmeyen yön vardır. Aralıklı ve devamlı PTH uygulamalarının etkilerinin neden bu kadar farklı olduğu da tam olarak açıklanamamaktadır.

Teriparatid, subkutanöz enjeksiyondan sonra emilmeye başlar. Biyoyararlanımı yaklaşık %95 civarındadır. Emilimi ve eliminasyonu hızlıdır.subkutanöz enjeksiyondan 30dakika sonra maximum serum konsantrasyonuna ulaşır. Teriparatid uygulandıktan 2 saat sonra serum kalsiyumunda geçici bir yükselme olur. Yaklaşık 6 saat sonra ise serum kalsiyumu normale gelmeye başlar, 16-24 saat sonrasında ise eski haline döner.

# KONUŞMA METİNLERİ

Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda PTH analogları kullanımının uygun olduğu hasta grupları şu şekilde sıralanabilir(5,6) .

1. Ciddi osteoporozu veya yüksek kırık riski olanlar (kırık saptanmayıp t skoru -3,5 ve altında olanlar; t skoru -2,5 ve altında olup frajilite kırığı olanlar)
2. Osteoporozu olup bisfosfonatları tolere edemeyenler veya bisfosfonatlara rölatif kontrendikasyonu olanlar (akalazya, skleroderma özefagus, özefageal striktür)
3. Diğer osteoporoz tedavilerinin başarısız olması (tedavi uyumu olmasına rağmen kırık veya kemik mineral yoğunluğunda azalma olması)
4. Glukokortikoid ilişkili osteoporoz

PTH analoglarının kullanımının kontrendike olduğu veya dikkatli olunması gerektiği durumlar ise:

1. Primer veya sekonder hiperparatiroidi,
2. Diğer hiperkalsemik hastalıklar (kronik granülomatoz bozukluklar, maligniteye bağlı hiperkalsemi),
3. Artmış osteosarkom riski olan durumlar (Paget hastalığı, açıklanmamış alkale fosfataz yüksekliği, kemik metastazları veya kemik malignitesi, iskelet bölgesine daha önce radyoterapi öyküsü olması, epifizi açık çocuklar veya genç erişkinlerdir.

Teriparatid başlanması planlanan hastalarda tedavi başlamadan önce sekonder osteoporoz nedenlerinin ekarte edilmesi gerekmektedir. Ayrıca aşağıda belirtilen laboratuvar tetkiklerinin de tedavi öncesinde değerlendirilmesi önerilmektedir:

- Serum kalsiyum, fosfor, kreatinin, alkale fosfataz, albumin, 25-hidroksivitamin D
- 24 saatlik idrarda kalsiyum, kreatinin (bazal hiperkalsiüriyi belirlemek açısından)

Tedavi başlanmadan önce D vitamini düzeyinin 20 ug/l üzerinde olması önerilmektedir. Günlük doz 20 mcq subkutan şeklindedir. Diğer osteoporoz ilaçları ile kombinasyonu önerilmemektedir. İlk enjeksiyon sonrasında, vasküler yetmezliği veya ortostatik hipotansiyonu olan hastaların nabız ve kan basıncı değerlerinin yakın takip edilmesi önerilmektedir. Kalsiyum değerlerinin hangi aralıklarla kontrol edilmesi klavuzlarda net değildir, fakat başlangıçta, 1. ay, 6.ay ve 12.ayda değerlendirilebileceği belirtilmiştir. Önerilen tedavi süresi, 2 yıldan daha fazla kullanımda kanıtlanmış etkinliğinin olmaması, kanserojen etkisinin olabileceği(osteosarkom) ve yüksek maliyetinin olması nedeni ile toplamda 18-24 aydır. Teriparatid kesildikten sonra antirezorptif ilaçlarla tedaviye devam edilmesi , teriparatid ile kemik mineral yoğunluğunda elde edilmiş artışın idame edilmesi açısından önemlidir. Bunun için öncelikle bisfosfonatlar önerilmekte ayrıca oral ve intravenöz bisfosfonat tedavilerini tolere edemeyen hastalarda da denosumab veya raloksifen(kadınlarda) kullanılabilir.

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff M, Lewiecki E, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporosis international. 2014;25(10):2359-81.
2. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. Osteoporosis International. 2012;23(3):949-55.
3. Seeman E, Delmas PD. Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. New England journal of medicine. 2006;354(21):2250-61.
4. Looker A, Wahner H, Dunn W, Calvo M, Harris T, Heyse S, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. Osteoporosis International. 1998;8(5):468-90.
5. ABOU-SAMRA A-B, JUEPPNER H, WESTERBERG D, POTTS Jr JT, SEGREGRE GV. Parathyroid hormone causes translocation of protein kinase-C from cytosol to membranes in rat osteosarcoma cells. Endocrinology. 1989;124(3):1107-13.
6. Hock J, Gera I, Fonseca J, Raisz L. Human Parathyroid Hormone-(1-34) Increases Bone Mass in Ovariectomized and Orchidectomized Rats. Endocrinology. 1988;122(6):2899-904.

# KONUŞMA METİNLERİ

7. Camacho, Pauline M., et al. "American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2016." *Endocrine Practice* 22.s4 (2016): 1-42.
8. Morrison A, Fan T, Sen SS, et al. Epidemiology of falls and osteoporotic fractures: a systematic review. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013;5:9–18.
9. Nguyen ND, Ahlborg HG, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Residual lifetime risk of fractures in women and men. *J Bone Miner Res*. 2007;22(6):781–788.
10. Bahar H, Gallacher K, Downall J, Nelson CA, Shomali M, Hattersley G. Six weeks of daily abaloparatide treatment increased vertebral and femoral bone mineral density, microarchitecture and strength in ovariectomized osteopenic rats. *Calcif Tissue Int*. 2016;99(5):489–499.
11. Haas, Andrea V., and Meryl S. LeBoff. "Osteoanabolic Agents for Osteoporosis." *Journal of the Endocrine Society* 2.8 (2018): 922-932.
12. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434–1441.

# KONUŞMA METİNLERİ

## DENOSUMAB

### FUNDA YILDIRIM

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GERİATRİ A.B.D.

Osteoporoz, düşük kemik yoğunluğu ile birlikte kemikte kırılma riskini artıran, kemik yapısının bozulması ile karakterize metabolik bir kemik hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 milyon olan osteoporoz prevalansının 2020 yılına kadar yaklaşık 14 milyondan fazlaya çıkacağı tahmin edilmektedir. Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da postmenopozal kadınların ortalama %30'unda osteoporoz olduğu ve bu kadınların %40'ında geri kalan yaşamlarında bir veya daha fazla fragilite kırığı olacağı tahmin edilmektedir.

Kemik, mekanik strese ve hormonal değişikliklere cevap olarak kendisini sürekli yeniden şekillendiren aktif bir dokudur. Kemik yeniden yapım süreci, osteoklastların eski kemiği resorbe etmesiyle başlar. Ardından mononükleer hücreler ve osteoblastlar devreye girerek yeni kemik oluşumunu başlatırlar. Bu kemik döngüsü interlökin 1,6,11 gibi bazı sitokinler, parathormon, D vitamini, kalsitonin, östrojen etkisiyle sağlanır. Tümör nekroz faktörü, nükleer faktör kappa B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü ve insülin growth faktörü, osteoklastları uyarak kemik rezorpsiyonunu sağlarlar. Bu faktörlerdeki bir dengesizlik daha düşük kemik yoğunluğuna yol açmaktadır.

Primer osteoporoz genellikle yaş ve cinsiyet hormonu eksikliği ile ilişkilidir. Esas olarak trabeküler kemik kaybıyla görülen postmenopozal osteoporoz olarak da adlandırılan Tip 1 ve kortikal ve trabeküler kemik kaybının yaşa bağlı olarak her iki cinsiyette de kaybı sonucu olan senil Tip 2 osteoporoz olarak 2 başlıkta değerlendirilir.

Sekonder osteoporoz ise birçok komorbid hastalık ve / veya ilaçtan kaynaklanır. Sekonder osteoporoz nedenleri cinsiyetler arasında farklılık gösterebilir. Genellikle erkek cinsiyette daha sık görülmeyle beraber kalsiyum, D vitamini ve sex hormonlarının dengesizliği ile ilgili mekanizmalar mevcuttur.

Klinik olarak osteoporoz sessiz bir hastalıktır, çünkü kemiklerde kırık oluşana kadar herhangi bir semptom görülmez. Osteoporoz, kırıklar oluşmadan da tanısı konabilen, gerekli önlemlerle ve tedavilerle, kırıkların yaratacağı sağlık sorunlarının önlenildiği bir hastalıktır. Bu nedenle 65 yaş üstü bütün kadınlar ve 70 yaş üstü tüm erkekler risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde osteoporoz açısından taranmalıdır. Osteoporoz tanısında en sık kullanılan teknik kemik mineral yoğunluğu ölçümüdür. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünde bugün için Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (DXA) yöntemi altın standart olarak kabul edilmektedir. DXA kırık oluşmadan önce osteoporoz ve/veya osteopeniyi saptar. Fakat DXA sonuçları osteoporoz açısından yorumlanırken KMY değil, 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 ifade eder. 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 ifade eder. Z skoru, premenopozal kadın, 50 yaş altı erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır. T skoru -1 ve üzeriyse normal, -1 ve -2.5 arasında düşük kemik kütlesi (osteopeni), -2.5 ve altında ise osteoporoz vardır. Dünya Sağlık Örgütüne göre DXA ölçümü lomber vertebra ve femurda yapılır. Bazı özel durumlarda radius kullanılabilir. Bir diğer tanı aracı FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) adı verilen risk değerlendirme aracıdır. Yaş, ırk, alkol kullanımı, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara öyküsü, önceki kişisel veya ebeveyn kırık öyküsü, glukokortikoid kullanımı, sekonder osteoporoz, romatoid artrit ve femur boyun KMY ölçümleri gibi risk faktörlerini dikkate alarak 10 yıllık kalça kırığı

# KONUŞMA METİNLERİ

ve diğer major osteoporotik kırık olasılığını hesaplar.

Farmakolojik olmayan osteoporoz tedavisi, yeterli kalsiyum ve D vitamini alımını, ağırlık içeren egzersiz, sigarayı bırakma, alkol / kafein tüketiminin sınırlandırılmasını ve düşmeyi önleme tekniklerini içerir. Farmakolojik tedavinin amacı, kırık riskini azaltmaktır. Osteoporoz tedavisi için kullanılan ilaçlar antirezorptif ( bisfosfonatlar, östrojen agonist/ antagonistleri, östrojenler, kalsitonin, ve denosumab ) ve anabolik ( teriparatid) ajanlar olarak sınıflandırılır.

Denosumab osteoklastik kemik rezorpsiyonunun ana düzenleyicisi olan nükleer faktör kappaB ligandının (RANKL) reseptör aktivatörünü bağlayan ve inhibe eden tamamen insan monoklonal bir immünoglobulin G2 (IgG2) antikorudur. RANKL hem osteoklast öncülleri hem de osteoklastlar üzerindeki reseptörüyle (RANK) etkileşime girer. RANKL / RANK etkileşimi kemik rezorpsiyonunun başlaması için osteoklast ailesinin hematopoetik hücrelerinin aktivasyonu, göçü, farklılaşması ve füzyonuyla sonuçlanır. Denosumab bu inhibe edici etkisiyle osteoklast oluşumunu engeller, kemik rezorpsiyonunu azaltır, kemik mineral yoğunluğunu (KMY) artırır ve kırılma riskini azaltır. AACE / ACE (American Association of clinical Endocrinologist) kırık riski yüksek olan ve oral terapiyi kullanamayan hastalar için birinci basamak tedavi olarak denosumabı önermektedir. Denosumab osteoporoz tedavisinde kullanılabilen ilk biyolojik ajandır. İlk olarak 2010'da Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından postmenopozal osteoporozu olan ve kırık riski yüksek kadınlara her 6 ayda bir subkutan 60 mg ile tedavi onayı almıştır. Tedavi endikasyonu olan hasta grupları:

1. Postmenopozal osteoporozu olan ve kırık riski yüksek olan kadınlar
2. Kırık riski yüksek olan osteoporozlu erkekler
3. Glukokortikoid ilişkili osteoporozda yüksek kırık riski olan erkek ve kadınlarda
4. Metastatik olmayan prostat kanseri olup androjen bloke edici tedavi alan ve kırık riski yüksek olan erkekler
5. Adjuvant aromataz inhibitörü verilen meme kanserli osteoporozu olan kadınlarda da tedavi için onay almıştır.

FDA için yüksek kırık riski kriterleri daha önce osteoporotik kırık öyküsü varlığı, kırık için çoklu risk faktörü varlığı, diğer osteoporoz tedavilerinde başarısızlık veya intolerans olmasıdır. Bazı osteoporoz dışı hastalıklarda da farklı dozlarda kullanılabilir. Multipl myelom, kemik metastazı olan solid tümörlerde ( 120 mg/ 4 haftada 1 ), cerrahi rezeksiyon mümkün olmayan kemiğin dev hücreli tümörü olan adolesanlarda ve bisfosfonat tedavisine dirençli malignitelere bağlı görülen hiperkalsemi tedavisinde ayda 1 kez 120 mg ve tedavinin ilk ayında 8. ve 15. Günlerde ek 120 mg subkutan olmak üzere uygulanabilir. FREEDOM çalışmasında 7868 postmenopozal kadına 5 ayda 1 60 mg denosumab subkutan uygulanmış ve 36. Ayda incelendiğinde plaseboya oranla denosumab uygulanan grupta radyografik vertebral kırık riskinde, klinik olarak tanımlanmış vertebral kırık oranında sırayla %68 ve %69 azalma olduğu, nonvertebral kırıklarda %20, kalça kırığında da %40 azalma sağladığı tespit edilmiştir ( p<0.001). Denosumabın vertebral kırık riskini azaltma oranı subkutan teriparatid ve iv zoledronik asit ile aynı, alendronattan daha fazla tespit edilmiştir.

Denosumab 60 mg tek kullanımlık önceden hazırlanmış enjektabl formu mevcuttur. Bir sağlık personeli tarafından 6 ayda 1 subkutan olarak karın, üst kol veya uyluğa uygulanmalıdır. Genellikle iyi tolere edilir ancak nadir de olsa bazı yan etkileri mevcuttur. Aşırı duyarlılık, dermatolojik reaksiyonlar, selülit erizipel gibi ciddi enfeksiyonlar, kas iskelet ağrıları bazı advers olaylardandır. Nadiren de olsa kemik remodellingi önlediği için çene osteonekrozuna yol açma riski vardır, ancak bu risk diğer bisfosfonatlarla aynı orandadır. Hipokalsemiye yol açtığından hastada öncesinde hipokalsemi varsa tedavi edilmeden uygulanmamalıdır ve tedavi süresince de hastalara d vitamin ve kalsiyum takviyesi yapılmalıdır. Hepatik elimine edilmektedir ve karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarına gerek yoktur, evre 1-3 kronik böbrek hastalarında kullanımı güvenliken, evre 5 böbrek yetmezliği ve diyaliz hastalarında özellikle ciddi hipokalsemi riski nedeniyle kullanılması önerilmemektedir. Bisfosfonatların aksine GFR <35 ml/dk altında olan hastalarda kullanımı kontrendike olmaması önemli bir avantajdır. Ancak yine de bu hastalarda osteoporozu taklit edebilen metabolik kemik hastalıkları olma ihtimali ve hipokalsemi riskinden dolayı tedavi süresince dikkatli olunmalıdır.

# KONUŞMA METİNLERİ

Tedavinin ne kadar sürdürüleceği yılda 1 KMY ile değerlendirmeler sonucu fayda ve zarar düşünülerek hasta bazında karar verilmeli ancak uzun dönem yan etkileriyle ilgili yeterli veri olmayışı nedeniyle de 5 yıldan uzun süre kullanımı fazla önerilmemektedir. Tedavi süresince ilaca ara verilme 'drug holiday' önerilmemektedir, çünkü yapılan bazı çalışmalarda tedavi bırakıldıktan 2 yıl sonra KMY de azalma olduğu görülmüştür.

Premenopozal kadınlarda ve çocuklarda kullanımı uygun değildir.

1. Francescaromana Festuccia, Maryam Tayefeh Jafari, Alessandra Moioli, Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic hemodialysed patients, journal of nephrology 2016 30(2) 271-279
2. Emma D. Deeks, Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis, drugs&agings feb 2018 vol 35 issue 2 pp 163-173
3. Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2018
4. Polyzos SA, Makras P, Tournis S, Anastasilakis AD. Off-label uses of denosumab in metabolic bone diseases. Bone. 2019 Aug 24;115048.
5. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Jul;5(7):513-523. Epub 2017 May 22.
6. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M Bone. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. 2017 Dec;105:11-17. Epub 2017 Aug 5
7. Sakaguchi K, Ono H, Nakatsukasa K. Efficacy of denosumab for restoring normal bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer. Medicine (Baltimore) 2019 Aug;98(32):e16770.
8. Hayashi S, Fukuda K, Maeda T. Denosumab Treatment Improved Health-Related Quality of Life in Osteoporosis: A Prospective Cohort Study. JBMR Plus. 2019 May 7;3(7):e10191.
9. Kosaku Nitta , Aiji Yajima and Ken Tsuchiya. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. internal-medicine.8618-16 Intern Med 56: 3271-3276, 2017
10. Lewiecki EM. RANK ligand inhibition with denosumab for the management of osteoporosis. Expert Opin Biol Ther. 2006 Oct;6(10):1041-50.

# KONUŞMA METİNLERİ

## BİR OLGU İLE OSTEOPOROZDA ZOLEDRONİK ASİT KULLANIMI

AYŞE ŞENDUR

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, GERİATRİ BİLİM DALI, ANKARA

### Tanım

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

### Epidemiyoloji

Yaşlanan nüfusla birlikte sıklığı giderek artmaktadır. Tüm dünyada 200 milyondan fazla insanın osteoporotik olduğu tahmin edilmekte ve 60-70 yaş arası kadınların 1/3' ünün, 80 yaş üstü kadınların ise en az 2/3' ünün bu hastalıktan etkilendiği bilinmektedir (2). Osteoporozun en önemli komplikasyonu kırıklardır. Kırıklar, yaşlılarda daha sıktır ve daha ciddi sağlık sorunları yaratır. Yaşlılarda femoral kırıklar 1 yıl içinde %15-20 oranında ölümlerle sonuçlanır ve hastaların %50'si günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı hale gelir (3). Vertebral kırıklar da femoral kırıklar gibi artmış mortalite nedeni olmakla birlikte gelecek kırıkların habercisidir. Ayrıca kronik ağrı ve kifoza neden olur (4).

### Tanı

Osteoporoz tanısı kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçülmesi ya da düşük travmalı bir kırık gelişmesi ile konur. Öykü, fizik muayene, KMY ölçümleri ve vertebral kırıklar açısından radyolojik görüntüleme tanı için gereklidir. Altmış beş yaş ve üzeri kadınlar ile 70 yaş ve üzeri erkekler ek risk faktörü aranmadan KMY ölçümü ile değerlendirilmelidir. KMY ölçümü için önerilen yöntem dual X-ray absorpsiyometri (DXA) yöntemidir (1). 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 olduğunun ifadesidir. T skoru, postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır. Z skoru ise hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunun ifadesidir. Z skoru, premenopozal kadın, 50 yaş altı erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır (5,6). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre t skoru -1 ve üzeri normal, t skoru -1 ile -2.5 arası düşük kemik kütlesi (osteopeni), t skoru -2.5 ya da daha düşük ise osteoporoz, t skoru -2.5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık varlığında ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz olarak tanımlanmıştır (1).

### Tedavi

Osteoporozu olan hastada tedavi kararı verirken öncelikle 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 kg/m<sup>2</sup>), osteoporotik kırık öyküsü, ailede kalça kırığı öyküsü, sigara, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit varlığı, alkol kullanımı (>3 ünite/gün), sekonder osteoporoz nedenleri, femur boynu KMY gibi risk faktörleri değerlendirilir (7). FRAX skorlamasına göre, 10 yıllık kalça kırığı riski  $\geq$  %3, majör osteoporotik kırık riski  $\geq$  %20 ise tedaviye başlanması maliyet-etkin kabul edilmektedir.

Tedavinin amacı kemik gücünün artırılması ile kırıkları önlemek, kırık ve iskelet deformitesine bağlı semptomları, mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır (8).



# KONUŞMA METİNLERİ

Yaşam tarzının düzeltilmesi ve nonfarmakolojik tedaviler ile kemiğin güçlenmesi ve kırık riskinin azaltılması sağlanabilir (2). Nonfarmakolojik tedaviler; besinlerle yeterli kalsiyum ve vitamin D alımının sağlanması, egzersiz, sigaranın bırakılması, alkol ve kafein alımının kısıtlanması ve düşmelerin önlenmesi olarak sayılabilir (9). Farmakolojik tedavide bisfosfonatlar, selektif östrojen reseptör modülatörleri, hormon replasman tedavisi, stronsiyum ranelat, kalsitonin, teriparatid, denosumab yer alır.

Tedaviye yanıtın izlenmesinde KMY ölçümleri kullanılır. KMY'nin değişmemesi veya artış göstermesi tedaviye yanıt alındığını gösterir (10).

## Olgu

77 yaşında kadın hasta, bel ağrısı ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde ağrının son 6 aydır olduğu öğrenildi. Özgeçmiş sorgulamasında 30 yıldır hipertansiyon, 20 yıldır tip 2 diyabet, 15 yıldır KOAH, 3 yıldır koroner arter hastalığı mevcuttu. Yaklaşık 2 yıl önce dış merkezde yapılan KMY ölçümü sonucu haftalık oral bisfosfonat başlanmış fakat hasta gis intoleransı nedeni ile ilacı kendisi kesmiş. Medikal tedavisinde PPI 1x1, valsartan/hidroklorotiazid 320/12.5 mg 1x1, amlodipin 10 mg 1x1, ASA 100 mg 1x1, insülin aspart + protamin aspart 30/70 sabah 26 ünite akşam 20 ünite, metformin 2x1 gr, sitagliptin 100 mg 1x1, atorvastatin 10 mg 1x1, formeterol+budezonid 2x1, D vitamini 1x10 damla almakta olduğu görüldü. Fizik muayenede L3 vertebra hizasında basmakla hassasiyet olması dışında patoloji saptanmadı. Labaratuvar değerleri incelendiğinde, Kreatinin:0,86 mg/dL, GFR >60 ml/dk, Ca: 9,6 mg/dl, alb: 4,1 g/dl, AKŞ:103 HbA1C: 6,8 Hb:12,5, 25-OH-vitD: 28 mcg/L saptandı. DXA ile KMY ölçümlerinde femur boyun T skor: -2,5 SD, toplam T skor: -2.2 SD, lomber toplam T skor: -3.1 SD saptandı. Torakolomber vertebra grafisinde L3 vertebrada kompresyon kırığı olduğu tespit edildi.

## Tartışma ve Sonuç

Hastada kronik hastalıkları nedeniyle polifarmasi mevcuttur. Oral bisfosfonat tedavisini intolerans nedeniyle bırakan, 2 yıl boyunca medikal tedavi almayan hastada vertebrada kompresyon fraktürü gelişmiştir. Bu nedenlerden ötürü hastaya intravenöz zoledronik asit tedavisi başlanmasına karar verildi. Tedavinin 1. yılında yapılan kontrol KMY ölçümlerinin stabil olduğu görülmüş ve zoledronik asit tedavisine devam edilmiştir. İkinci yıl öncesinde yapılan KMY ölçümlerinde ise vertebral toplam ve femur boyun KMY değerlerinde iyileşme saptanmış olup hastada ek osteoporotik kırık gelişmemiştir.

## Zoledronik asit

Pirofosfat analogu olan bisfosfonatlar, osteoporoz tedavisinde en sık tercih edilen ajanlardır (11). Osteoklast apoptozisini artırarak osteoklastların çoğalmasını ve fonksiyonlarını inhibe eder. Oral bisfosfonatları tolere edemeyen hastada sonraki seçenek intravenöz zoledronik asit olmalıdır (1). Zoledronik asit; postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde, erkek osteoporozunda, kalça onarımı cerrahilerinden sonra yeni kırıkların önlenmesinde ve glukokortikoid osteoporozunun önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Osteoporoz için önerilen doz 5 mg/yıl i.v. uygulama şeklindedir. Vertebral kırıklarda %70, kalça kırıklarında %41 ve non-vertebral kırıklarda %25'lik risk azalması yapmaktadır (12). Zoledronik asit 15 dakikalık infüzyon ile yılda bir kez uygulanır. Hastaların 1/3'ünde ilk infüzyon sonrasında 3 güne kadar, akut faz reaksiyonuna bağlı grip benzeri semptomlar görülebilir (4). Bu semptomların önlenmesi için infüzyon ile birlikte parasetamol uygulaması önerilebilir. Özellikle oral hijyeni kötü ve malignitesi olan hastalarda, zoledronik asit kullanımına bağlı seyrek de olsa çene osteonekrozu görülebilir (13). Bazı çalışmalarda artmış atriyal fibrilasyon riski gösterilse de diğer çalışmalar ile doğrulanmamıştır (14). Zoledronat tedavisinin literatürde 6 yıla kadar güvenlik verileri bulunmaktadır. Yapılan bir sistematik derleme sonucunda 6 yıl kesintisiz zoledronat kullanımı ile 3 yıl kullanım sonrası ilaç tatili ve sonrasında tekrar 3 yıl kullanımı arasında ciddi advers olay açısından fark görülmemiştir. İlaç tatilinin patolojik femur fraktürleri ve çene osteonekrozuna etkisine yönelik yeterli kanıt bulunmamıştır (15).

## Kaynaklar

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2019

# KONUŞMA METİNLERİ

2. 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.
3. 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.
4. Dennis M. Black, Ph.D., and Clifford J. Rosen, M.D. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;374:254-62.
5. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1802.
6. 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.
7. 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.
8. AACE Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice* 2010; 16(Suppl 3): 1-37
9. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists. Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis 2010
10. Lewiecki LM, Laster AJ. Clinical Review: clinical applications of vertebral fracture assessment by dualenergy x-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 9(11): 4215-4222
11. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. 2014 Issue, Version 1, Release Date: April 1, 2014.
12. 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
13. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al (American Society for Bone and Mineral Research). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1479-1491.
14. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al (HORIZON Pivotal Fracture Trial). Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-1822.
15. Fink HA, MacDonald R, Forte ML, et al. Long-Term Drug Therapy and Drug Holidays for Osteoporosis Fracture Prevention: A Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019 Apr. (Comparative Effectiveness Review, No. 218.)

# KONUŞMA METİNLERİ

## VAKALARLA REÇETEDEN İLAÇ SEÇİMİ PÜF NOKTALAR; MEMANTİN

SUNA BÜRKÜK

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI GERİATRİ BİLİM DALI

Demans, bütün dünyada yaşlanan nüfus ve yaşam beklentisinin artması ile giderek yaygınlaşan ve sağlık giderlerinde oldukça büyük yer tutan bir hastalıktır.(1) Demans, öğrenme, hafıza, dil fonksiyonları, yürütücü fonksiyonlar, kompleks dikkat, algılama gibi kognitif fonksiyonlardan en az ikisinin bozulması ve bu durumun kişinin günlük yaşam aktiviteleri ile bağımsızlığını etkilemesiyle karakterize ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır.(2) Alzheimer Hastalığı (AH), demansın en sık nedenidir ve tüm demans nedenlerinin %50-80'inini oluşturmaktadır. Yaşlanan nüfusta mortalite ve morbiditenin başta gelen sebeplerindedir.(3)

AH mevcut tedavi yöntemleriyle geri döndürülemeyen bir hastalık olması nedeniyle tedavinin amacı kür sağlamak değil; yaşam kalitesini arttırmak, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, psikiyatrik ve davranışsal problemleri azaltmak, bakımevine yerleştirilmeyi geciktirmek ve bakıcı yükünü azaltmaktır. Alzheimer Hastalığı'nın tedavisinde kullanılan ilaçlar asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI) ve memantindir.(3) Asetilkolinesteraz inhibitörleri erken evreden itibaren başlanmalıdır. Kullanımda olan AChEI; donepezil, rivastigmin ve galantamindir. Memantin orta ve ileri evrede tek başına ya da AChEI ile kombine kullanılabilir. Donepezil ve yüksek doz rivastigmin patch ileri evre Alzheimer hastalığında da FDA onayı almıştır. (4)

Olgu: 80 yaşında erkek hasta Alzheimer hastalığı ile takipli, kontrole geldi. İlkokul mezunu, emekli işçi ve 3 çocuğu olan hasta eşi ile birlikte yaşamaktadır. 2017 yılı Ocak ayında yapılan geriatrik değerlendirmesinde; KATZ Günlük Yaşam Aktiviteleri Skoru: 6/6, Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri: 8/8, Mini Nutrisyonel Değerlendirme (MNA): 12/14, Yesevage geriatrik depresyon skalası: 3/15, Mini Mental Durum Değerlendirmesi (MMSE): 21/30 (gecikmeli hatırlama 1/3), saat çizme: 3/6, Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA testi) : 12/30 ve bellek, dikkat, yürütücü işlevlerde sorun yaşadığı rapor edilmiştir. Bellek kısmında gecikmeli hatırlama: 0/5 olarak değerlendirilmiştir. 2017'de çekilen beyin MR (manyetik rezonans) görüntülemesinde; hemisferik kortikal sulkuslar ile ventriküllerin atrofi nedeniyle genişlediği saptanmıştır. Hastaya, erken evre Alzheimer hastalığı tanısı ile rivastigmin patch başlanmıştır. Hasta son 1 yıldır kontrollerine gelmemiştir. Yakınları ile görüşüldüğünde; hastanın unutkanlığında ve agresif davranışlarında artış olduğu ilaveten eşine bağırma ve şiddet gösterme eğiliminde olduğu öğrenilmiştir. Yakınları; hastanın birkaç kez tokat atma girişiminde bulunduğunu, evde amaçsızca gezindiğini ve şu anda hayatta olmayan annesini gördüğü ve onunla konuştuğunu belirtmiştir. Günlük ve enstrümantal yaşam aktivitelerinde azalma da olduğu görülen hasta, tekrar değerlendirildiğinde hastalığın orta evreye ilerlediği görülmüştür. Hastanın kullanmakta olduğu rivastigmin patch tedavisinin yanına memantin eklenerek üç ay sonra kontrole çağırılmış. Üç ayın sonunda tekrar değerlendirildiğinde, hastanın agresif davranışlarında azalma olduğu, artık eşine şiddet göstermediği ve daha uyumlu olduğu yakınlarından öğrenilmiştir. Memantin tedavisi başladıktan 3 ay sonra hastanın agresif davranışlarında belirgin azalma saptanmıştır.

Memantin; kolinesteraz inhibitörlerine ek olarak veya tek başına orta ve ileri evre demans tedavisinde kullanılan bir NMDA reseptör antagonistidir. Glutamat aracılı eksitotoksisiteyi inhibe eder, nöroprotektif etkisi vardır. (6) Glutamat tarafından aktive edilen reseptörlerden biri, öğrenme ve hafızada yer alan NMDA reseptörüdür. (6). Aşırı

# KONUŞMA METİNLERİ

NMDA stimülasyonu iskemi tarafından indüklenebilir ve eksitoksisiteye neden olabilir. NMDA reseptörlerinin patolojik stimülasyonunu bloke eden ajanların vasküler demans hastalarında hasara karşı koruma sağlayabileceği öne sürülebilir.(7) Kalan nöronların fizyolojik fonksiyonunu onarıp semptomatik iyileşme de sağladığı düşünülmektedir.(8)

Mini Mental Durum Değerlendirmesi (MMSE) skoru 3 ila 14 (ortalama yaklaşık 8) olan 252 hastada yapılan 28 haftalık randomize bir çalışmada; memantin düzeyinin birden fazla klinik etkinlik skalasındaki bozulmayı önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır. Memantin ile advers olay oranları plaseboya benzer bulunmuştur. Bu çalışmanın uzun dönem tüm etkinlik sonuçlarında memantin plaseboya göre daha üstün bulunmuştur. (9) Donepezil alan orta ve ileri evre AH'li 295 hastanın değerlendirildiği bir klinik çalışmada; hiçbir tedavi almayan, donepezil tek başına alan, donepezil ile memantin birlikte alan ve sadece memantin tedavisi alan dört tedavi stratejisinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Bir yıl sonra, memantin tedavisi alanların, MMSE'de daha yüksek bir puan aldığı ve memantin almayanlara kıyasla Bristol Günlük Yaşam Aktiviteleri (ADL) Ölçeğinde daha düşük puan aldığı görülmüştür.(10)

Memantin, demans tedavisinde erken evreden itibaren kullanılan kolinerjik ajanlardan daha az yan etkiye sahiptir. (11) Baş dönmesi, memantin ile ilişkili en sık görülen yan etkidir. Bilinç bulanıklığı ve halüsinasyonların düşük bir sıklıkta gerçekleştiği bildirilmektedir. Lewy cisimcikli demansı olan hastalarda, sanrıları ve halüsinasyonları kötüleştirebileceğinden tedavide tercih edilmemektedir. (12)

Memantin tedavisinin, erken evrede de etkili olduğuna dair çalışmalar yapılmış olsa da henüz endikasyon almamıştır. Memantin, kognisyon ve öğrenme üzerinde olumlu etkileri vardır. Memantin; günlük yaşam aktivitelerinin bozulma hızında azalma, davranışsal semptomlarda azalma, bakımevine yerleştirilme süresinde uzama ve maliyette azalma sağlamaktadır. Yapılan bazı gözlemsel çalışmalarda ve klinik pratikte memantin, başlangıçta ajite olan hastalarda ajitasyon ve saldırganlığı azalttığı, ek olarak başlangıçta ajitasyonu olmayanlarda ortaya çıkışını geciktirdiği gözlemlenmiştir. (13,14)

Başlangıçta, memantin 5 mg/gün olarak başlanmalı, haftalık 5 mg artırılarak 20 mg/gün maksimum doza çıkılmalıdır. Etkilerinin en iyi şekilde elde edilmesi için tam doz kullanılmalıdır. Memantin, vasküler demansta da kullanılabilir. İleri evre böbrek yetmezliğinde %50 doz azaltılması önerilmektedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğunda doz ayarlanmasına gerek yoktur; ancak doz arttırmaları dikkatli yapılmalı, hasta yakından izlenmelidir. Tek doz atlandığında tedaviye aynı şekilde devam edilir. Ancak birden fazla gün ilaç alınmazsa tekrar düşük doz ile başlanarak uygun titrasyon ile tam doza çıkılmalıdır.(4)

## KAYNAKLAR

1. Rice DP, Fillit HM, Max W, Knopman DS, Lloyd JR, Duttagupta S. Prevalence, costs, and treatment of Alzheimer's disease and related dementia: a managed care perspective. Am J Manag Care 2001;7:809-18.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington 2013.
3. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease. Lancet 2011; 377:1019.
4. Yavuz BB, Cankurtaran M. Demans ilaçları. Türkiye Klinikleri J Geriatr-Special Topics 2016;2(2):18-22
5. Orrego F, Villanueva S. The chemical nature of the main central excitatory transmitter: a critical appraisal based upon release studies and synaptic vesicle localization. Neuroscience 1993; 56:539.
6. Danysz W, Parsons CG. Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications. Pharmacol Rev 1998; 50:597.
7. Lancelot E, Beal MF. Glutamate toxicity in chronic neurodegenerative disease. Prog Brain Res 1998; 116:331.
8. Kornhuber J, Weller M, Schoppmeyer K, Riederer P. Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties. J Neural Transm Suppl 1994; 43:91.
9. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. Arch Neurol 2006; 63:49.
10. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease.

# KONUŞMA METİNLERİ

ase. N Engl J Med 2012; 366:893.

11. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev 2006; :CD003154.
12. Ridha BH, Josephs KA, Rossor MN. Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: worsening with memantine. Neurology 2005; 65:481.
13. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, et al. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. Neurology 2006; 67:57.
14. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, et al. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. Neurology 2006; 67:57.

# KONUŞMA METİNLERİ

## **CHOICE OF TREATMENT WITH CASES – CLINICAL TIPS HIGH ENERGY/ FIBER CONTAINING ORAL NUTRITION SUPPLEMENTS**

**MELTEM KOCA**

HACETTEPE UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE,  
DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, DIVISION OF GERIATRICS

### **Background**

Frequency of gastric resections has decreased dramatically with the advances in medical treatment of peptic ulcer disease. However, it is still performed as the first line treatment for gastric cancer. Whether it is subtotal (partial) or total gastrectomy, it may cause nutrition-related consequences like weight loss, post gastrectomy syndromes and nutritional deficiencies that would lead to secondary complications like anemia and metabolic bone disease [1,2]. A timely nutritional care plan is necessary to prevent post gastrectomy malnutrition. With the present report, we share the nutritional assessment and management of a patient in the 4<sup>th</sup> year of follow-up after a distal partial gastrectomy for gastric adenocarcinoma.

### **Case Presentation**

A 69-year-old women (ZM) was admitted to the geriatrics outpatient clinic with referral from the medical oncology department for management of her severe osteoporosis which was documented with the Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) study (L 1-4 T score -4,9 and Femur neck T score -4,6 and Femur total T score -5,6) that was obtained after a spontaneous rib fracture. On admission, her severely underweight appearance was noticeable at first sight. Her past medical history revealed hypothyroidism due to Hashimoto thyroiditis on levothyroxine treatment and gastric signet-ring cell adenocarcinoma which was treated with distal subtotal gastrectomy and cholecystectomy four years ago and six cycles of adjuvant chemotherapy with oral capecitabine and twenty-five days of chemoradiotherapy afterwards. She was still in complete remission as reported by results of the last follow-up. She was a current smoker and had been smoking for fifty years, ten cigarettes daily. According to comprehensive geriatric assessment, she was independent with basic activities of daily living (ADL) and needed help with instrumental ADLs, she had neither depression nor dementia signs and symptoms. Her frailty status according to Clinical Frailty Scale (CFS) [3,4] was scored as 5-6 mildly-moderately frail. Her malnutrition screening was consistent with the result of "at risk of malnutrition" getting a Mini Nutritional Assessment, short form (MNA-sf) [5,6] score of eleven due to her very low body mass index (BMI=14), a comprehensive nutritional assessment was deemed necessary.

The assessment of the underlying causes revealed that she had lost fifteen kilograms after the subtotal gastrectomy operation (preoperative body weight=44 kg, BMI=21) and been suffering from early satiety and postprandial nausea and vomiting especially following a meal of "normal" size ever since. She also complained about diarrhea which had been severe in early postoperative period and continued despite its decreased frequency and severity. She had never been advised oral nutrition supplements (ONS). At the time of evaluation, she reported to be able to consume only 3-4 meals of small sizes. She had no weight loss in the last year (body weight=29 kg and height=144 cm). On laboratory was as follows: albumin 3,93 g/dL, prealbumin 15,5 g/dL, ferritin 9,4 µg/L, hemoglobin 12,5 g/dL, calcium 9,05 mg/dL, alkaline phosphatase (ALP) 111 U/L (30-120) and 25-hydroxyvitamin D 5,05 µg/L (25-80

# KONUŞMA METİNLERİ

µg/L). Her three-day dietary monitorization revealed that the estimated daily intake of both calories and protein was lower than it should.

Based on assessment results, being a patient with underweight and frail, her daily energy requirement was calculated as 950-1100 kcal (32-38 kcal/kg body weight) and protein requirement as 34-43 g (1.2-1.5 g/kg body weight). Accordingly, she was recommended dietary modifications and offered ONS. Bearing in mind her loss of gastric reservoir and being at risk of diarrhea due to partial gastrectomy, a compact ("high energy") and fiber-rich type of ONS was the treatment of choice. Follow-up with monitorization dietary intake and body weight was planned.

For her severe osteoporosis, vitamin D in the form of cholecalciferol (D3) was prescribed to correct the deficiency firstly. Thereafter, teriparatide treatment along with maintenance dose of vitamin D3 was planned. Considering the high fracture risk (according to FRAX tool, ten-year probability of major osteoporotic fracture was 22% and hip fracture was 16%), recommendations about prevention of a fall were made.

## Discussion

Here we presented a case with gastric adenocarcinoma that was treated with distal partial gastrectomy. In the postoperative period losing more than 30% of her preoperative bodyweight she become malnourished that she ended up with a BMI of 14 and had been suffering from severe osteoporosis which caused a spontaneous rib fracture. Even though not among the traditional osteoporotic fractures, it is reported that spontaneous rib fractures are associated with osteoporosis and the risk of a spontaneous rib fracture increases with age and decreasing bone mineral densities [7,8]. Unfortunately, malnutrition in the present case seemed to be due to lack of a strict nutritional follow-up. Weight loss ranging 10-30% of preoperative body weight is one of the most common complications following gastrectomy whether total or partial [9]. In addition to weight loss, dumping syndrome, early satiety, fat maldigestion and nutrient deficiencies that result in anemia and metabolic bone disease (osteoporosis and osteomalacia) appear commonly in acute and long-term follow-up of gastrectomized patients. It is known that majority of weight loss due to gastrectomy occur up to 3<sup>rd</sup> postoperative month [10] however, actually weight gain is observed in a substantial percentage of patients later during follow-up [11]. As reported in the review by Adams [11], main cause of weight loss seem to be inadequate food intake rather than malabsorption or maldigestion. At this point, it becomes obvious how crucial early and close nutrition monitoring after gastrectomy is although it was already reported in the study conducted by Braga et al [12]. Besides prevention of weight loss or obtaining adequate an adequate food intake, baseline and periodic nutritional monitoring is of utmost importance to prevent nutritional deficiencies that develop in months to years and would give rise to severe consequences like metabolic bone disease and anemia.

In the present case, for the gastrectomy related malnutrition, a detailed nutritional assessment was conducted, and the nutritional care and follow-up plan was tailored considering underlying clinical conditions like small size of gastric reservoir and predisposition to diarrhea and to individual preferences. Accordingly, a "high energy" ONS rich in fiber recommended to ensure adequate energy and protein intake without causing diarrhea and bloating. As a matter of fact, fiber-containing nutritional products are recommended to be used for enteral nutrition of all geriatric patients [13], however for the present case, the importance of daily fiber intake was more pronounced not to compromise bowel functions.

**Keywords:** partial gastrectomy, malnutrition, fiber, high energy

## References

1. Rogers C (2011) Invited Review: Postgastrectomy Nutrition. *Nutrition in Clinical Practice* 26 (2):126-136
2. Radigan AE (2004) Post-Gastrectomy: Managing the Nutrition Fallout. *Practical Gastroenterology* 28 (6):63-79
3. Özsürekcı C, Balcı C, Kızırlarşlanoğlu MC, alışkan H, Tuna Doğrul R, Ayecek GŞ, Sumer F, Karabulut E, Yavuz BB, Cankurtaran M (2019) An important problem in an aging country: identifying the frailty via 9 Point Clinical Frailty Scale. *Acta Clinica Belgica*:1-5
4. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A (2005) A global clinical

# KONUŞMA METİNLERİ

measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj* 173 (5):489-495

5. Guigoz Y, Vellas B, Garry P (1997) Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts research and intervention in geriatrics*:15-60
6. Sarikaya D, Halil M, Kuyumcu ME, Kilic MK, Yesil Y, Kara O, Ozturk S, Gungor E, Karabulut E, Yavuz BB (2015) Mini nutritional assessment test long and short form are valid screening tools in Turkish older adults. *Archives of gerontology and geriatrics* 61 (1):56-60
7. Katrancioglu O, Akkas Y, Arslan S, Sahin E (2015) Spontaneous rib fractures. *Asian cardiovascular & thoracic annals* 23 (6):701-703. doi:10.1177/0218492315586485
8. Wuermsler LA, Achenbach SJ, Amin S, Khosla S, Melton LJ, 3rd (2011) What accounts for rib fractures in older adults? *Journal of osteoporosis* 2011:457591. doi:10.4061/2011/457591
9. Bozzetti F, Ravera E, Cozzaglio L, Dossena G, Agradi E, Bonfanti G, Koukouras D, Gennari L (1990) Comparison of nutritional status after total or subtotal gastrectomy. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)* 6 (5):371-375
10. Pedrazzani C, Marrelli D, Rampone B, De Stefano A, Corso G, Fotia G, Pinto E, Roviello F (2007) Postoperative complications and functional results after subtotal gastrectomy with Billroth II reconstruction for primary gastric cancer. *Digestive diseases and sciences* 52 (8):1757-1763
11. Adams J (1967) The Clinical and Metabolic Consequences of Total Gastrectomy: I. Morbidity, Weight, and Nutrition. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2 (2):137-149
12. Braga M, Zuliani W, Foppa L, Di VC, Cristallo M (1988) Food intake and nutritional status after total gastrectomy: results of a nutritional follow-up. *The British journal of surgery* 75 (5):477-480
13. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, Kiesswetter E, Maggio M, Raynaud-Simon A, Sieber CC (2019) ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clinical Nutrition* 38 (1):10-47



# KONUŞMA METİNLERİ

## GEBELİKTE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ VE SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ TEDAVİSİ

ASLIHAN ÇALIM

İSTANBUL ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

### Gebelikte Subklinik Hipotiroidi Tanısı

Hipotiroidizme tanı yaklaşımı gebelik dışı dönemden farklı değildir. TSH yüksekliği saptanan bir kadında, mutlaka sT4 düzeyi de bakılarak subklinik veya aşikâr hipotiroidizm varlığı doğrulanmalıdır. Gebelikte artmış TSH (>2,5mU/mL) düzeylerine eşlik eden azalmış T4 düzeyleri aşikâr hipotiroidizm varlığını ifade eder. Serum TSH düzeyi 10mU/mL üzerinde olan hastalar, T4 düzeylerine bakılmaksızın aşikâr hipotiroidizm olarak kabul edilmelidir. Subklinik hipotiroidizm serum TSH düzeyi 2,5-10mU/mL aralığında olup, sT4 düzeyi normal olan hasta için kullanılan tanıdır.

### Gebelikte Subklinik Hipotiroidi Tedavisi

Aşikâr hipotiroidizm erken ve etkili şekilde tedavi edilmelidir. Subklinik hipotiroidizm ile ilgili riskler aşikâr hipotiroidizm kadar net bilinmemektedir. Çok sayıda retrospektif çalışmada, subklinik hipotiroidizm ile maternal ve fetal olumsuzluk riski tanımlanmıştır. Klinisyenin potansiyel riskleri gözetererek LT4 tedavisi lehinde düşünmesi önerilir. Şuana kadar yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmalarda, LT4 tedavisinin anti-TPO pozitif subklinik hipotiroidizmde obstetrik riskleri azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu grup hastalarda LT4 tedavisi önerilmelidir. Ancak, antikör negatif subklinik hipotiroidizmde obstetrik risk çalışmalarına ait veriler çelişkilidir. Riskin arttığını veya değişmediğini öne süren çalışmalar vardır. Bu nedenle, antikör negatif subklinik hipotiroidizm olgularında tedavi gerekliliği konusu hâlen tartışmalıdır.

### Gebelikte Subklinik Hipotiroidizm Tedavisi

LT4 tedavi dozu için genellikle 25-75 mcg/gün yeterli olur.

Aç karına daha iyi emildiği için ilaç öğünden en az 30 dakika önce bir miktar su ile içilmelidir. Bazı özel durumlarda gece yatarken, son yemekten üç-dört saat sonra boş mideye alınabilir. Mümkünse tedavide başlangıcında kullanılan ticari preparat ile devam etmeli ve preparat değişiminden kaçınılmalıdır.

Tiroid hormonu ile birlikte demir sülfat, kalsiyum karbonat gibi ilaçlar kullanılacaksa en az 4 saat ara bırakılmalıdır. H. pylori gastriti, atrofik gastrit, Çölyak hastalığı gibi bazı gastrointestinal sistem hastalıklarında doz gerekmesi artabilir.

### Gebelikte Subklinik Hipotiroidizm Takibi

Gebelikte, ilk 24 haftalık dönemde takip sıklığının dört haftada bir olması önerilmektedir. Daha sonraki dönemde doz ihtiyacının değişmediği gözetildiğinde, doğuma kadar olan sürede sadece birkez değerlendirme yapılması yeterlidir. Doğum gerçekleşikten sonra, tiroid hormon dozu gebelik öncesi doza azaltılmalı ve postpartum 6. haftada TSH kontrolü yapılmalıdır. Gebelikte hipotiroidizmin LT4 ile tedavisinde hedef, TSH değerinin trimester spesifik değerlere uygun şekilde normalize edilmesi önerilir.

### Gebelikte Subklinik Hipertiroidizm Tanısı

Serum tiroid hormonları (sT3 ve sT4) normal düzeyde iken, TSH'nin subnormal düzeylerdeki serum konsantrasyonunu ifade eden biyokimyasal bir tanımlamadır. Hipertiroidinin hafif formudur. Subklinik hipertiroidinin klinik

# KONUŞMA METİNLERİ

seyri değişkindir. Yıllık takiplerde hastaların bir kısmı aşikâr hipertiroidiye ilerlerken, bir kısmı da normal TSH seviyelerine döner.

Gebelikte tiroid fonkların değerlendirilmesinde TSH ve sT4 kullanılır.TSH;

1. Trimestr 0,1-2,5 mU/ml
2. Trimestr 0,2-3,0 mU/ml
3. Trimestr 0,3-3,0 mU/ml değerleri kullanılabilir.

## Gebelikte Subklinik Hipertiroidizm Tanısı

Hipertiroidizm ensık iki nedeni gestasyonel hipertiroidizm (hCG kaynaklı geçici hipertiroidizm) ve Graves hastalığıdır. Gestasyonel hipertiroidizm, gebeliğin ilk trimesterinde görölen, sıklıkla asemptomatik ve sadece TSH supresyonunun olduğu bir tablodur. Erken gebelik döneminde hCG artışına bağlı ortaya çıkar ve herhangi bir olumsuz gebelik sonlanımı ile ilişkilendirilmemiştir. ATİ tedavi endikasyonu yoktur. Tiroid sintigrafisi ve tutulum bakılması gebelik varlığında kontrendikedir. Hikâye ve FM ayırıcı taniacıısından çok önemlidir. Graves hastalığı tanısı, hastalığa ait tipik klinik bulgu (oftalmopati) ve/veya TRAb pozitifliği var ise kolaylıkla konulur.

## Gebelikte Subklinik Hipertiroidizm Tedavisi

Subklinik hipertiroidili olguların tedavisine yönelik yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Gebelik tirotoksikozunda destekleyici tedavi yeterli olmakta, tiroid fonksiyonları genellikle gebeliğin 14-18. haftalarda kendiliğinden düzelmektedir.

Graves hastalığı ve toksik nodüller dışındaki durumlarda antitiroid ilaç tedavisi önerilmemektedir.

Semptomların kontrolü için gebelik sırasında kısa süreli ve düşük dozlu olarak beta bloker kullanılabilir. Uzun süreli kullanım düşük ve fetal büyüme geriliğine; öz. gebeliğin sonlarında kullanım neonatal hipoglisemi, apne ve bradikardiye yol açabilir.

## Gebelikte Subklinik Hipertiroidizm Takibi

TSH düzeylerinin uzun süre baskı altında kalabileceği bilindiği için takipte TSH ile birlikte serum sT4 düzeyi de kullanılmalıdır. Tüm gebelik boyunca 4-6 haftalık aralar ile izlenmelidir.

## KAYNAKLAR

TEMĐ Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019

# KONUŞMA METİNLERİ

## METFORMİN YAN ETKİLERİ

### HÜSEYİN ÇETİN

İSTANBUL BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**Olgu:** 55 yaşında kadın hasta dahiliye polikliniğimize bulantı, kusma ve ishal şikayetiyle başvurdu. Yaklaşık 3 aydır aralıklı diyare şikayeti olan hastanın son 1 haftadır bulantı ve kusma şikayetleri başlamıştı. Hastanın özgeçmişinde 1 senedir Tip 2 DM ve 10 senedir Hipertansiyon tanıları vardı. Kilo: 80, Boy: 158 cm, bel çevresi: 90 cm idi. Metformin 1000 mg 2x1, Ramipril 10 mg 1x1 kullanan hastanın yapılan fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinç açık, oryante ve koopereydi. TA:100/60 mmHg, Nabız: 98/dk, Ateş: 36.8, SS:14/dk idi. Cilt turgor ve tonusunda azalma olan hastanın mukozaları kuru ve dehidrate görünümde olup diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde hemogram sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri normal, BUN: 102 mg/dl, kreatinin: 1.8 mg/dl, potasyum: 3,1 mmol/L, sodyum: 139 mmol/L, klor:100 mmol/L, diğer elektrolitler normal, kan gazı normal ve metabolik asidoz izlenmedi. HbA1c: %7.2, c-peptid: 1,4 ng/mL, gaita mikroskopisi normal ve amip-giardia negatif saptandı. Yapılan üriner ultrasonografisinde böbrek boyutları ve parankim kalınlıkları normal, ektazi-kalkül izlenmedi. Yaklaşık 3 ay önce yapılmış tetkiklerinde bazal kreatinin seviyesi 0,9 mg/dl olarak görüldü. Prerenal azotemi tanısıyla hasta interne edildi. Kullandığı ilaçlar olan metformin ve ramipril kesilerek kan şekeri takiplerine göre kısa etkili insülin tedavisi ve nifedipin 30 mg tb 1x1 başlandı. Parenteral hidrasyon tedavisi , hipopotasemi açısından replasman tedavisi başlanarak günlük olarak ateş-nabız-TA, aldığı-çıkardığı sıvı, kan gazı, biyokimya takipleri yapılarak günlük sıvı ve elektrolit tedavisi ayarlandı. Takiplerinde kreatinin ve BUN değerleri tedrici olarak geriledi. Tedavinin 5.gününde hastanın kreatinin değeri 0,95 mg/dl saptandı. Olası pankreas patolojileri açısından bakılan batın ultrasonografisinde hepatosteatoz dışında bulgu yoktu. 3 aydır devam eden diyare nedeniyle yapılan total kolonoskopide internal hemoroid haricinde patolojik bulgu izlenmedi. Hasta linagliptin 5 mg tb 1x1, nifedipin 30 mg tb 1x1 ile dahiliye poliklinik kontrolüne gelmek üzere şifayla taburcu edildi.

**Metformin:** Biguanid grubundaki tek ilaç olan metformin, 60 yılı aşkın bir süredir tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılmasına rağmen, etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Metformin, hücresel düzeyde 5'-adenozin monofosfat-aktive protein kinaz (AMPK) enzimini dolaylı yoldan aktive etmek ve kısmen de mitokondriyal gliserofosfat dehidrogenaz (mGDP) enzimini inhibe etmek suretiyle etki gösterir. Tip 2 diyabette, karaciğerde artmış olan glukoneogenezi inhibe eder, mitokondriyal solunum zinciri kompleksi I (mitochondrial respiratory chain complex I)'in geçici inhibisyonu yoluyla lipid ve kolesterol biyosentezi üzerine de baskılayıcı etkisi vardır. Buna karşılık kas glukoz uptake'ini ve yağ asidi oksidasyonunu bir miktar artırdığı, dolayısı ile insülin direncini azalttığı yönündeki klasik bilgiler tartışmalıdır. Metformin, ayrıca barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltır ve iştahı (muhtemelen sindirim üzerine olan yan etkileri ve belki de GLP-1'i artırıcı etkileri nedeniyle) kısmen baskılar. Mikrobiyota üzerine de olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Hipoglisemi riski düşük olup, kilo açısından nötr ve ya hafif kilo kaybı etkisinin olması kullanımında avantaj sağlar. Kardiyovasküler olay riskini azaltır.

Metformine bağlı yan etkiler şu şekilde sıralanabilir;

1. Gastrointestinal irritasyon (gaz, şişkinlik gibi yan etkiler genellikle geçicidir)
2. Abdominal kramp
3. Diyare
4. Ağızda metalik tad

# KONUŞMA METİNLERİ

5. B-12 vitamin eksikliği (vakaların yaklaşık %16'sında görülür). Periyodik olarak B-12 vitamin düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Düzeyin düşük olduğu, özellikle nöropati gelişmiş vakalarda B-12 vitamin replasmanı gerekir.
6. Laktik asidoz.

Metformin kullanımında dikkat edilmesi bir diğer husus ise iyotlu kontrast madde kullanılarak anjiyografik inceleme yapılacaklarda , işlemden 24 saat önce kesilmeli, hasta hidrate edilmeli ve 24 saat sonra serum kreatinin düzeyinin ölçülmesinin ardından, sorun yok ise tekrar başlanmasıdır.

Metformin kontraendikasyonları ise şunlardır;

1. İleri derecede renal fonksiyon bozukluğu varsa ( GFR 30 ml/dk düşükse ) metformin kontrendikedir. GFR 30-45 ml/dk ise metformin başlanmamalı, metformin kullanmakta olan hastalarda ise GFR bu aralığa düşmüşse metformin dozu (örn. yarı yarıya) azaltılmalıdır.
2. Karaciğer yetersizliği
3. Laktik asidoz öyküsü
4. Ağır hipoksi ve dehidratasyon
5. Kronik alkolizm
6. Kardiyovasküler kollaps ve akut miyokard infarktüsü
7. Ketonemi ve ketonüri
8. Tedaviye dirençli konjestif kalp yetersizliği (sınıf 3-4)
9. KOAH
10. Periferik damar hastalığı
11. Major cerrahi girişim
12. Gebelik ve emzirme dönemi (gebelikte metformin kullanımına ilişkin çalışmaların sayısı artmakla birlikte, metformin plasentadan geçmekte ve metformin kullanan annelerin çocuklarında uzun döneme ait yeterli veri bulunmamaktadır. Laktasyon döneminde metformin alımından sonra 3-4 saat süre ile bebeğin emzirilmemesi önerilmektedir)
13. İleri yaş (bazı otörlere göre >80 yaş)

Sonuç olarak, metformin ucuz ve ulaşımı kolay bir ilaç olup Tip 2 DM tedavisinde herhangi bir kontraendikasyon olmadığı taktirde ilk tercih edilecek ilaçtır. Metformin başlanmadan önce hastalarda iyi bir anamnez alınarak gerekli laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Olası ve en sık görülen gastrointestinal yan etkilerden kaçınmak amacıyla ilaç tok karnına ve 500 mg dozunda başlanarak haftalık olarak doz arttırılmalıdır.

# KONUŞMA METİNLERİ

## IMMUNOTHERAPY ADVERSE EVENTS

### MELİS CELAYİR

KOÇ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ DAHİLİYE BÖLÜMÜ

Immunotherapies have been the milestone in advanced cancer treatment. There are clinical trials on use in almost all tumours and are ongoing. The main indications for use are metastatic melanoma, non-small cell lung cancer, renal cell cancer and urothelial cancer. Immunotherapy directly targets tumour antigens and theoretically it is accepted that it does not harm healthy cells. However, parallel to the increase in the use of this treatment method all over the world and accelerated access to the drug, side effect reports have increased. Checkpoint inhibitors used in immunotherapy Primary targets are Programmed cell death receptor-1 (PD-1), Programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) and Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4).

Nivolumab and pembrolizumab are an Anti-PD-1; atezolizumab, avelumab and durvalumab are an Anti-PD-L1; ipilimumab and tremelimumab are an Anti-CTLA-4 monoclonal antibodies. All of these drugs have been approved in types of cancer like non small cell lung cancer, head and neck cancer, renal cell cancer, urothelial cancer and melanoma.

Immunotherapies are concerned broad spectrum of side effects that we termed immune-related adverse events (irAEs). Despite irAEs are very rare condition, can be perilous and seen in various parts of body like skin, lungs, gastrointestinal system, liver or endocrine organs. In addition, immune-protected organs such as the eye and brain may be affected. The classification of immunotherapy side effects is graded in four stages by the National Cancer Institute<sup>(1)</sup>.

In Grade 1 and 2 toxicity (G1, G2), immunotherapy is continued with caution, but immunotherapy should not be given if symptoms are not completely relieved or progressed, initiated prednisone 0.5 to 1 mg/kg or equivalent corticosteroid. Significant differences in the affected organs in the management of Grades 3 and 4 (G3, G4) are listed below.

#### Systemic Adverse Events

**Fatigue:** Fatigue is the most common irAEs and endocrine disorders such as hypothyroidism, adrenal insufficiency and pituitary sufficiency should be ruled out. Anti-PD-1 and Anti-PD-L1 with %16-24<sup>(2)</sup> seen with this side effect Anti-CTLA-4 can be seen %40<sup>(3)</sup>

**Infusion-related reactions:** Infusion-related reactions during immunotherapy are generally mild and reported to be 25% with Anti-PD-1 and Anti-PD-L1. Reactions have been reported, indicating that the incidence of serious side effects is less than 2%.

#### Management of irAEs in patients treated with ICPI<sup>(4)</sup>

##### 1-Dermatologic and Mucosal Toxicity:

irAEs is considered after patients history, physical examination, and drug-induced/systemic disease/infectious disease and primary skin pathologies exclusion.

Rash/inflammatory dermatitis(Erythema multiforme minor, Lichen planus, Eczematous, Psoriasiform, Morbili-

# KONUŞMA METİNLERİ

form, Palmoplantar erythrodysesthesia, Neutrophilic dermatoses-Sweet Syndrome)

G1 toxicity: Symptoms do not affect the quality of life. Continue ICPI, treat with topical emollients and/or topical corticosteroids.

G2 toxicity: Dermatologic reactions affect the quality of life. Hold ICPI and monitoring weekly. Treat with topical emollients and/or topical corticosteroids. Consider initiating prednisone at dosing 1mg/kg.

G3 toxicity: As G2 but with failure to respond to indicated to initiate systemic corticosteroids, methylprednisolone 1 to 2 mg/kg.

G4 toxicity: Severe dermatological problems with unmanageable and intolerable. Hold ICPI, consult dermatology, close monitoring, systemic corticosteroids, iv methylprednisolone 1 to 2 mg/kg. Consider alternative antineoplastic therapy over resolving skin problems.

Bullous Dermatoses (Bullous pemphigoid, Autoimmune bullous dermatoses, bullous drug reaction)

G1 toxicity: Asymptomatic, blisters covering <10% BSA and noninflammatory. Continue ICPI, local wound care is warranted.

G2 toxicity: Dermatologic reactions affect the quality of life, blisters covering 10 to 30% BSA. Hold ICPI and consult dermatology, close monitoring, treat with high potency topical corticosteroid, initiate treatment with prednisone at 0.5 to 1 mg/kg dosing and taper over at least four weeks.

G3 toxicity: Skin sloughing covering 30% BSA, limiting self care ADL, associated with pain. Hold ICPI and consult dermatology, close monitoring, systemic corticosteroids, iv methylprednisolone 1 to 2 mg/kg dosing and taper over at least four weeks. If bullous pemphigoid is diagnosed treat with rituximab as an alternative. Consider infectious disease consultation if patient has other infection risk factors, such as neutropenia, cellulitis etc.

G4 toxicity: Blisters covering >30% BSA with fluid and electrolyte abnormalities. Severe dermatological problems with unmanageable and intolerable. Permanently discontinue ICPI, admit patient immediately and place under supervision of a dermatologist, systemic corticosteroids, iv methylprednisolone 1 to 2 mg/kg dosing and taper over at least four weeks. If bullous pemphigoid is diagnosed treat with rituximab as an alternative. Consider infectious disease consultation if patient has other infection risk factors, such as neutropenia, cellulitis etc.

SCARs (Stevens-Johnson Syndrome(SJS), Toxic Epidermal Necrolysis(TEN), Acute generalized exanthematous pustulosis, Drug Reaction with eosinophilia and systemic symptoms(DRESS)/Drug-induced Hypersensitivity Syndrome(DIHS)

G1 toxicity: For SCARs, there is no G1 category.

G2 toxicity: Morbiliform exanthem covering 10 to 30% BSA, systemic symptoms, lymphadenopathy or facial swelling. Hold ICPI, close monitoring, topical emollients, oral antihistamines, topical corticosteroids. Consider initiation of prednisone 0.5 to 1 mg/kg tapered over at least four weeks.

G3 toxicity: Skin sloughing covering <10% BSA with mucosal involvement. Hold ICPI, consult dermatology, topical emollients, oral antihistamines, topical corticosteroids. Administer IV methylprednisolone 0.5 to 1 mg/kg tapered over at least four weeks. Admit to burn center and/or consult wound services with attention supportive care.

G4 toxicity: Skin erythema and sloughing covering >10 to <30% BSA with mucosal involvement, systemic symptoms and concerning with blood works. Permanently discontinue ICPI. Admit patient immediately to a burn unit or ICU with consulted dermatology. Initiate IV methylprednisolone 1 to 2 mg/kg tapering when toxicity resolves. IVIG or cyclosporine may also be considered in severe or corticosteroid-unresponsive cases.

# KONUŞMA METİNLERİ

## 2-Gastrointestinal System Toxicity

Diarrhea or colitis are common in patients treated with ICPI at the 6th week of treatment. Differential diagnosis such as Clostridium Difficile, bacterial/viral pathogens is important.

G1 toxicity: Fewer than four stools per day. Colitis diet and anti-motility agents like loperamide or oral diphenoxylate can be helpful for symptoms.

G2 toxicity: Increase four to six stools per day. Work-up of blood(CBC, metabolic panel, TSH, ESR, CRP, CMV) and stool(culture, C. Difficile, ova and parasites) tests, consider lactoferrin and calprotectin, screening HIV, hepatitis A and B, quantiferon for tuberculosis. Imaging(Abdomen CT, GI endoscopy and biopsy) should be considered. Immunosuppressive treatment should be initiated. Hold ICPI, 1mg/kg/d prednisone administered, tapered over four to six weeks, consult with gastroenterology.

G3 toxicity: Seven or more stools per day, incontinence, limiting self-care ADL. Work-up of tests as G2. Permanently discontinue Anti-CTLA-4, may restart Anti-PD-1, Anti-PD-L1 agents, administer 1 to 2 mg/kg/d prednsione, consider hospitalization for dehydration and elecrolyte imbalance, if symptoms persist >3 to 5 days or recur after improvement, consider infliximab.

G4 toxicity: Life-threatening consequences, urgent intervention indicated. Permanently discontinue treatment. Administer 1 to 2 mg/kg/day methylprednisolone until symptoms improve to G1, and then start taper over four to six weeks. Consider eraly infliximab 5 to 10 mg/kg if symptoms refractory to corticosteroid. Consider lower GI endoscopy if symptoms are refractory. Vedolizumab may be considered in patients refractory to infliximab.

## 3-Liver Toxicity

Liver toxicity begins to develop 8 to 12 weeks after the start of ICPI.

G1 toxicity: Asymptomatic, ALT or AST > ULN to 3 times ULN and/or total bilirubin >1.5 times ULN. Continue ICPI, close monitoring(once to two times weekly)i give supportive care for symptoms.

G2 toxicity: Asymptomatic, AST or ALT > 3 to <5 times ULN and/or total bilirubin >1.5 to <3 times ULN. Hold ICPI, administer 0.5 to 1 mg/kg/day prednisone, monitoring every three days, Symptoms improve to G1 or less taper over four weeks.

G3 toxicity: Symtpmatic liver dysfunction, AST or ALT 5 to 20 times ULN and/or total bilirubin 3 to 10 times ULN, consider inpatient daily monitoring, Immediately start corticosteroid 1 to 2 mg/kg methylprednisolone. If corticosteroid refractory after three days, consider mycophenolate mofetil or azathiopurine. Infliximab might not be the most appropriate treatment option.

G4 toxicity: Decompensated liver function, AST or ALT >20 times ULN and/or total bilirubin >10 times ULN. Permanently discontinue ICPI, consider inpatient daily monitoring, administer corticosteroid 2 mg/kg methylprednisolone. If corticosteroid refractory after three days, consider mycophenolate mofetil and hepatology consult. Avoid the use of infliximab in the situation of immune-mediated hepatitis.

## 4-Lung Toxicity

Focal or diffuse inflammation of the lung parenchyma. Diagnostic work-up should include chest X-ray, CT imaging and pulse oximetry. Nasal swab, sputum culture, blood culture should be taken to exclude infectious disease.

G1 toxicity: Asymptomatic, confined to one lobe of the lung or <25% of lung parenchyma, clinical and diagnotic observation only. Hold ICPI, CT imaging is recommended in three to four weeks. If no clinical improvement treat as G2.

G2 toxicity: Symptomatic, involves more than one lobe of the lung or 25 to 50% of lung parenchyma, limiting instrumental ADL\*, medical intervention indicated. Hold ICPI, prednisone 1 to 2 mg/kg/day and taper over four to six

# KONUŞMA METİNLERİ

weeks. Consider Bronchoscopy with BAL. Consider empirical antibiotics. Monitor every three days with clinically and pulse oximetry and chest X-ray. If no clinical improvement treat as G3.

G3 toxicity: Severe symptoms, hospitalization required, involves all lung lobes or >50% of lung parenchyma, limiting self-care ADL\*, oxygen indicated. Permanently discontinue ICPi. Empirical antibiotics, methylprednisolone IV 1 to 2 mg/kg/day; no improvement after 48 hours, may add infliximab 5 mg /kg or mycophenolate mofetil IV 1 g twice a day or IVIG for five days or cyclophosphamide; taper corticosteroids over four to six weeks. Pulmonary and infectious disease consultation should be requested if necessary.

G4 toxicity: Life-threatening respiratory compromise; urgent intervention indicated, tracheostomy or intubation may be required. Treat as G3.

\* limiting instrumental ADLs include preparing meals, shopping, using the telephone, managing money

\* self-care ADLs include bathing, dressing, using the toilet, taking medications.

## 5-Endocrine Toxicities

### \*Primary Hypothyroidism:

G1 toxicity: TSH<10 mIU/L and asymptomatic. Should continue ICPi with TFT monitoring.

G2 toxicity: TSH<10 mIU/L, moderate symptoms. May hold ICPi, consider endocrinology consultations. Prescribe thyroid hormone supplementation in symptomatic patients, with TFT monitoring.

G3 to G4 toxicity: Severe symptoms; medically significant or life-threatening consequences. Hold ICPi, endocrinology consultation should be requested, appropriate supplementation. May admit for IV therapy if signs of myxedema.

### \*Hyperthyroidism:

G1 toxicity: Asymptomatic or mild symptoms; can continue ICPi with TFT monitoring.

G2 toxicity: Moderate symptoms; able to perform ADL. Consider holding ICPi until symptoms return to baseline. Consider endocrinology consultation. Beta-blocker, hydration and supportive care may need.

G3 to G4 toxicity: Severe symptoms; medically significant or life-threatening consequences; unable to perform ADL. Hold ICPi until symptoms resolve to baseline with appropriate therapy. Endocrinology consultation should be requested. Beta-blocker for symptomatic relief. If a thyroid storm is suspected, hospitalize patient. Initiate prednisone 1 to 2 mg/kg/day taper over one to two weeks; consider also methimazole or PTU.

### \*Primary Adrenal Insufficiency:

G1 toxicity: Asymptomatic or mild symptoms; Consider holding ICPi until patient stabilized on replacement hormone. Endocrinology consultation should be requested. Replacement therapy with prednisone or hydrocortisone. May require fludrocortisone (0.1 mg/day).

G2 toxicity: Moderate symptoms; able to perform ADL. Consider holding ICPi until patient is stabilized on replacement hormone. Endocrinology consultation should be requested. Initiate outpatient treatment at two to three times maintenance (if prednisone, 20 mg Daily; if hydrocortisone, 20 to 30 mg in the morning and 10 to 20 mg in the afternoon) to manage acute symptoms. Taper stress-dose corticosteroids down to maintenance doses over 5 to 10 days.

G3 to G4 toxicity: Severe symptoms; medically significant or life-threatening consequences; unable to perform ADL. Hold ICPi until patient is stabilized on replacement hormone. Endocrinology consultation should be requested. Refer emergency department for normal saline (at least 2 L), and IV stress-dose corticosteroids (hydrocortisone 100 mg or dexamethasone 4 mg) on presentation. Taper stress-dose corticosteroids down to maintenance doses over 7 to 14 days after discharge.



# KONUŞMA METİNLERİ

## **\*Hypophysitis:**

G1 toxicity: Asymptomatic or mild symptoms; Consider holding ICPI until patient stabilized on replacement hormone. Hormonal supplementation as needed, using dosing as above for primary hypothyroidism and adrenal insufficiency. Testosterone or estrogen therapy as needed in those without contraindications. Endocrinology consultation should be requested.

G2 toxicity: Moderate symptoms; able to perform ADL. Consider holding ICPI until patient is stabilized on replacement hormones. Endocrinology consultation should be requested. Hormonal supplementation should be applied as G1.

G3 to G4 toxicity: Severe symptoms; medically significant or life-threatening consequences; unable to perform ADL. Hold ICPI until patient is stabilized on replacement hormone. Endocrinology consultation should be requested. Hormonal supplementation should be applied as G1. Consider initial pulse therapy with prednisone 1 to 2 mg/kg orally Daily tapered over at least one to two weeks.

## **\*Diabetes:**

G1 toxicity: Moderate symptoms; able to perform ADL; fasting glucose value >ULN (160 mg/dl); no evidence of ketosis or laboratory evidence of T1DM. Can continue ICPI with close clinical and laboratory evaluation.

G2 toxicity: Moderate symptoms; able to perform ADL; fasting glucose value >160 to 250 mg/dl; ketosis or evidence of T1DM at any glucose level. May hold ICPI until glucose control is obtained. Titrate therapy for worsening control in T2DM. Urgent endocrinology consultation for any patient with T1DM.

G3 to G4 toxicity: Severe symptoms; medically significant or life-threatening consequences; unable to perform ADL; G3 fasting glucose value >250 to 500 mg/dl; G4 fasting glucose value >500 mg/dl. Hold ICPI until glucose control is obtained on therapy. Urgent endocrinology consultation for all patients. Admit for inpatient management for developing DKA or new-onset T1DM unable to see endocrinology.

## **6-Renal Toxicity:**

G1 toxicity: Creatinine level increase of >0.3 mg/dL; creatinine 1.5 to times 2.0 times over baseline. Consider holding ICPI, a change that is still <1.5 ULN could be meaningful.

G2 toxicity: Hold ICPI, Nephrology consultation should be requested. Administer 0.5 to 1 mg/kg/day prednisone and taper over four to six weeks, if worsening or no improvement permanently discontinue treatment and administer 1 to 2 mg/kg/day prednisone.

G3 toxicity: Creatinine >3 times baseline or >4.0mg/dL; hospitalization indicated. Permanently discontinue ICPI, nephrology consultation should be requested.

G4 toxicity: Life-threatening consequences; dialysis indicated. Permanently discontinue ICPI, nephrology consultation should be requested. Administer 1 to 2 mg/kg/day prednisone.

## **7-Cardiovascular Toxicities:**

Side effects include myocarditis, pericarditis, arrhythmias, impaired ventricular function with heart failure, vasculitis and venous thromboembolism. Diagnostic work-up should include ECG, troponin, BNP, Echocardiogram, Chest X-ray.

### **\* Myocarditis, pericarditis, arrhythmias, impaired ventricular function with heart failure and vasculitis.**

G1 toxicity: Abnormal cardiac biomarker testing, including abnormal ECG. Hold ICPI, 1 to 2 mg/kg/day prednisone initiated rapidly, cardiology consultation should be requested. In patients without an immediate response to high-dose corticosteroids, consider addition of mycophenolate, infliximab or antithymocyte globulin.

G2 toxicity: Abnormal screening tests with mild symptoms. Permanently discontinue ICPI. Treat as G1.

# KONUŞMA METİNLERİ

G3 toxicity: Moderately abnormal testing or symptoms with mild activity. Permanently discontinue ICPI. Treat as G1.

G4 toxicity: Moderate to severe decompensation; life-threatening conditions. Permanently discontinue ICPI. Treat as G1.

## \* Venous Thromboembolism

G1 toxicity: Superficial thrombosis, Continue ICPI, warm compress.

G2 toxicity: Venous thrombosis, uncomplicated DVT, medical intervention indicated. Continue ICPI. Consider cardiology consultation. LMWH is suggested over VKA, dabigatran, rivaroxaban, apixaban or edoxaban for initial and long-term treatment.

G3 toxicity: Uncomplicated PE(venous), nonembolic cardiac mural(arterial thrombus), medical intervention indicated. Treat as G2.

G4 toxicity: Life-threatening (eg, PE, cerebrovascular event, arterial insufficiency), urgent intervention indicated. Permanently discontinue ICPI, cardiology consultation should be requested. Respiratory or hemodynamic support may need. Treat as G2.

## 8-Hematologic Toxicity:

Side effects include autoimmune hemolytic anemia, acquired TTP, hemolytic uremic syndrome, aplastic anemia, lymphopenia, immune thrombocytopenia and acquired hemophilia.

### \* Autoimmune Hemolytic Anemia:

Diagnostic work-up should include history and physical examination (with special consideration of new drugs or insect bites), Evaluation of common drug causes(ribavirin, rifampin, dapson, interferon, cephalosporins, penicillins, NSAIDs, quinine/quinidine, fludarabine, ciprofloxacin, lorazepam, diclofenac, etc.), CBC, peripheral smear, LDH, haptoglobin, bilirubin, direct agglutinin test; if no obvious cause, bone marrow analysis, cytogenetic analysis to evaluate myelodysplastic syndrome. Reticulocyte count, DIC panel, autoimmune serology, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria screening. Viral/bacterial causes (mycoplasma, etc) of hemolysis studies. Protein electrophoresis, cryoglobulin analysis. B12, folate, copper, parvovirus, FE, thyroid, infection. Glucose-6-phosphate dehydrogenase. Assessment of methemoglobinemia.

G1 toxicity: Hgb<LLN to 10.0 g/dL. Continue ICPI with close clinical follow-up and laboratory evaluation.

G2 toxicity: Hgb<10 to 8.0 g/dL. Hold ICPI, Administer 0.5 to 1 mg/kg/day prednisone.

G3 toxicity: Hgb<8.0 g/dL, transfusion indicated. Permanently discontinue ICPI, hematology consultation should be requested. Administer 1 to 2 mg/kg/day prednisone, should offer folic acid 1 mg once daily.

G4 toxicity: Life-threatening consequences; urgent intervention indicated. Permanently discontinue ICPI, hematology consultation should be requested. Administer 1 to 2 mg/kg/day prednisone, if worsening or no improvement initiate immunosuppressive drugs, such as rituximab, IVIG, cyclosporin A and mycophenolate mofetil.

### \*Acquired TTP:

Diagnostic work-up should include history with specific questions related to drug exposure (eg, chemotherapy, sirolimus, tacrolimus, quinine), physical examination and peripheral smear. ADAMTS13 activity level, LDH, haptoglobin, reticulocyte count, bilirubin, urinalysis to rule out other causes. PT, activated PTT, fibrinogen. Blood group and antibody screen, direct antiglobulin test, CMV serology. Consider CT/MRI brain, echocardiogram, ECG, viral studies.

The first step in the management of TTP, hematology consultation should be requested immediately, as delay in identification is associated with increased mortality/morbidity.

# KONUŞMA METİNLERİ

G1 toxicity: Evidence of RBC destruction (schistocytosis) without anemia, renal insufficiency or thrombocytopenia clinically. Hold ICPI and discuss resumption with patient, there are currently no data to recommend restarting ICPI therapy, administer 0.5 to 1 mg/kg/day prednisone.

G2 toxicity: Evidence of RBC destruction (schistocytosis) without clinical consequence with G2 anemia and thrombocytopenia. Treat as G1.

G3 toxicity: Laboratory findings with clinical consequences (G3 thrombocytopenia, anemia, renal insufficiency >2) Treat as G1.

G4 toxicity: Life-threatening consequences (eg, CNS hemorrhage or thrombosis/embolism or renal failure). Administer 1 g IV daily methylprednisolone for three days, may offer Rituximab.

## **\*Hemolytic Uremic Syndrome:**

Diagnostic work-up should include history and physical examination (with special consideration of new drugs, hypertension or cardiac causes), CBC, blood smear, reticulocyte count, serum creatinine, ADAMTS13 (to rule out TTP), homocysteine/methylmalonic acid, complement testing C3, C4, CH50, infectious cause screening (HIV, CMV, HHV6), B12 and folate, pancreatic enzymes, evaluation for diarrheal causes, shiga toxin Escherichia coli O157, etc, direct antibody test (Coombs test), haptoglobin, LDH, evaluation for common drugs causing hemolysis (tacrolimus, cyclosporine, sirolimus, etc).

G1 to G2 toxicity: Evidence of RBC destruction (schistocytosis) without clinical consequence of anemia; G2 thrombocytopenia. Continue ICPI with close clinical follow-up and laboratory evaluation. Supportive care.

G3 toxicity: Laboratory findings with clinical consequences (eg, renal insufficiency, petechiae). Permanently discontinue ICPI, begin therapy with eculizumab 900 mg weekly for four doses, 1200 mg week 5, then 1200 mg every two weeks.

G4 toxicity: Life-threatening consequences (eg, CNS hemorrhage or thrombosis/embolism or renal failure). Treat as G3.

## **\*Aplastic Anemia:**

History and physical examination (close attention to medications, exposure to radiation, toxins, recent viral infections), CBC, smear, reticulocyte count, viral studies (CMV, HHV6, EBV, Parvovirus), B12, folate, FE, copper, seruloplasmin, vitamin D, LDH, renal function, identify marrow hypo/aplasia, bone marrow biopsy and aspirate analysis, flow cytometry to evaluate loss of GPI-anchored proteins.

G1 toxicity: Nonsevere  $>0.5$  polymorphonuclear cells  $\times 10^9/L$  hypocellular marrow, with marrow cellularity  $<25\%$ ; peripheral platelet count  $>20.000$  and reticulocyte count  $>20.000$ . Hold ICPI and provide growth factor support and close clinical follow-up and laboratory evaluation.

G2 toxicity: Severe; hypocellular marrow  $<25\%$  and two of the following: ANC  $<500$ , peripheral platelet  $<20.000$  and reticulocyte  $<20.000$ . Hold ICPI and provide growth factor support and close clinical laboratory evaluations daily. Administer ATG plus cyclosporine; HLA typing and evaluation for bone marrow transplantation if patient is candidate; all blood products should be irradiated and filtered. Supportive care with granulocyte colony-stimulating factor may be added in addition.

G3 to G4 toxicity: Very severe; ANC  $<200$ ; platelet count  $<20.000$ ; reticulocyte count  $<20.000$ ; plus hypocellular marrow  $<25\%$ . Hold ICPI and monitor weekly for improvement; if not resolved, discontinue treatment until adverse effects have reverted to G1. Hematology consultation should be requested. Administer growth factor support. Administer horse ATG plus cyclosporine, cyclophosphamide. For refractory patients, consider eltrombopag plus supportive care.

# KONUŞMA METİNLERİ

## **\*Lymphopenia:**

Diagnostic work-up should include history with specific questions related to lymphocyte-depleting therapy such as fludarabine, ATG, corticosteroids, cytotoxic chemotherapy, radiation exposure, etc; as well as history of autoimmune disease, family history of autoimmune disease and physical examination, evaluation of nutritional state as cause, spleen size, CBC, peripheral smear, reticulocyte count, chest X-ray for evaluation of presence of thymoma, bacterial cultures and evaluation for infection (fungal, viral, bacterial, specifically CMV/HIV).

G1 to 2 toxicity: 500 to 1000 PB lymphocyte count. Continue ICPI.

G3 toxicity: 250 to 499 PB lymphocyte count. Continue ICPI, CBC monitoring weekly.

G4 toxicity: <250 PB lymphocyte count. Consider holding ICPI, initiate Mycobacterium avium complex prophylaxis and Pneumocystis jirovecii prophylaxis, CMV screening. HIV/hepatitis screening if not already done. May consider EBV testing if evidence of lymphadenopathy/hepatitis, fevers, hemolysis consistent with lymphoproliferative disease.

## **\*Immune thrombocytopenia**

Diagnostic work-up should include history with specific questions related to thrombocyte-depleting therapy, such as fludarabine, ATG, corticosteroids, cytotoxic therapy and physical examination, history of autoimmune disease, family history of autoimmunity, viral illness, CBC, peripheral blood smear, reticulocyte count, bone marrow evaluation only if necessary, HIV, Hepatitis C virus, Hepatitis B virus and Helicobacter pylori, direct antigen test should be checked to rule out concurrent Evans Syndrome.

G1 toxicity: Platelet count <100/microL. Continue ICPI with close clinical follow-up and laboratory evaluation.

G2 toxicity: Platelet count <75/microL. Hold ICPI, interrupt treatment until adverse effect has reverted to G1. Administer prednisone 1 mg/kg/day orally for two to four weeks, tapered over four to six weeks to the lowest effective dose. IVIG may be used in conjunction with corticosteroids if a more rapid increase in platelet count is required.

G3 toxicity: Platelet count <50/microL. Hold ICPI, interrupt treatment until adverse effect has reverted to G1.

G4 toxicity: Platelet count <25/microL. Hematology consultation should be requested. Administer prednisone 1 to 2 mg/kg/day, if worsening or no improvement permanently discontinue treatment. IVIG may be used in conjunction with corticosteroids if a more rapid increase in platelet count is required. If IVIG is used, the dose should initially be 1 g/kg as a one-time dose. This dose may be repeated if necessary. If corticosteroids or IVIG unsuccessful, subsequent treatment may include rituximab, thrombopoietin receptor agonists or more potent immunosuppression.

## **\*Acquired hemophilia**

Diagnostic work-up should include history and physical examination, CBC, fibrinogen, PT, PTT, INR. MRI, CT and ultrasonography may be indicated to localize bleeding.

G1 toxicity: Mild; 5 to 40% of normal factor activity in blood; 0.05 to 0.4 IU/mL of whole blood. Hold ICPI and discuss resumption with patient only after taking into account the risks and benefits. Administer 0.5 to 1 mg/kg/day prednisone. Transfusion support as required. Hematology consultation should be requested for treatment of bleeding disorders.

G2 toxicity: Moderate; 1 to 5% of normal factor activity in blood; 0.01 to 0.05 IU/mL of whole blood. Hold ICPI and discuss resumption with patient only after taking into account the risks and benefits. Hematology consultation should be requested. Administration of factor replacement, administer 1 mg/kg/day prednisone +/- rituximab and/or cyclophosphamide.

G3 to G4 toxicity: Severe; <1% of normal factor activity in blood; <0.01 IU/mL of whole blood. Permanently discontinue ICPI. Admit patient. Hematology consultation should be requested. Administration of factor replacement,

# KONUŞMA METİNLERİ

bypassing agents may be used (factor VII, factor VIII inhibitor bypass activity) caution should be taken in the elderly and those with coronary artery disease. Administer 1 mg/kg/day prednisone +- rituximab and/or cyclophosphamide. Transfusion support as required. If worsening or no improvement add cyclosporine or immunosuppression/immunoabsorption.

ADL: Activity Daily Living, ALT: Alanine aminotransferase, ANC: Absolute neutrophil count, AST: Aspartate aminotransferase, ATG: Antithymocyte globulin, BAL: Bronchoalveolar lavage, BNP: Brain Natriuretic Peptide, BSA: Body surface area, CBC: Complete blood count, CMV: Cytomegalovirus, CNS: Central Nervous System, CRP: C-reactive protein, CT: Computed tomography, DIC: Disseminated intravascular coagulation, DKA: Diabetic ketoacidosis, EBV: Epstein-Barr virus, ECG: Electrocardiography, ERS: Erythrocyte sedimentation rate, FE: Iron, GI: Gastrointestinal, HHV6: Human herpes virus 6, HIV: Human immunodeficiency virus, HLA: Human leukocyte antigen, ICPI: Immune Check-Point inhibitors, INR: International normalized ratio, irAEs: Immune-related Adverse Events, IV: Intravenous, LDH: Lactate dehydrogenase, LMWH: Low-molecular-weight heparin, LLN: Lower limit of normal, MRI: Magnetic resonance imaging, NSAID: Non-steroid antiinflammatory drug, PB: Peripheral blood, PE: Pulmonary embolism, PT: Prothrombin time, PTT: Partial thromboplastin time, PTU: Propylthiouracil, RBC: Red blood cell, SCAR: Severe cutaneous adverse reactions, SSKI: Saturated solution of potassium iodide, T1DM: Type 1 Diabetes Mellitus, T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus, TFT: Thyroid Function Tests, TNF: Tumor necrosis factor, TSH: Thyroid-stimulating hormone, TTP: Thrombotic thrombocytopenic purpura, ULN: Upper limit of normal, VKA: Vitamin K agonist

## REFERENCES

1. CTCAE Version 5.0 (National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0)
2. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26:2375.
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711.
4. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36:1714.

# KONUŞMA METİNLERİ

## AĞRI KESİCİLER

### ABDULLAH İLHAN

SBÜ GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI SERVİSİ

**Ağrı (pain)** teriminin anlamı cezadır (**Poena** = Ceza, işkence). Olası doku hasarını gösteren uyarıcı bir his ve duygu durumudur, organizmayı zarardan korumaya çalışan bir yanıt örüntüsüdür (Sternbach, 1968). Ağrı, kliniklerde başvurunun en sık nedenidir (% 80) ve 5.Vital Bulgu olarak kabul edilmektedir.

**Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi;**

Ağrısı olan hastaların değerlendirilmesinde önemli noktalar anamnez ve fizik muayenedir. Hastanın şikayeti, hikayesi, ağrının şiddeti, dağılımı, niteliği, ağrıyı arttıran ve azaltan faktörler, genel sağlık hikayesi, benzer bulguların daha önce yaşanıp yaşanmadığı, daha önceki tedavileri, travma /cerrahi varlığı, sistemlerin değerlendirilmesi-ağrı sorgulaması, sigara, alkol, ilaç kullanımı, aile hikayesi, iş ve sosyal hayatı, medeni durumu, eğitimi, maddi durumu, ağrının sosyal yaşamı etkileme düzeyi değerlendirilir. Gerekli görülen testler istenir.

**Ağrı Sınıflandırması;**

Süresine göre: Akut, Kronik

Şiddetine göre: Hafif, Orta, Şiddetli, Çok şiddetli

Nörofizyolojik mekanizmasına göre: Nosiseptif, Nonnosiseptif, Nöropatik, Deafferantasyon, Reaktif, Psikojenik

Kaynaklandığı yere göre: Somatik, Visseral, Sempatik, Periferal

İletimine göre: Derin, Yüzeysel, Yansıyan

Etiyolojisine göre: Kanser, Postherpetik Nevralji, Orak Hücre Anemisi, Artrit

Bölgesine göre: Baş ağrısı, Bel ağrısı, Pelvik ağrı

**Akut ağrı;** Uyarıcı, öğretici ve yaşam kurtarıcı bir belirti olarak genellikle saptanabilir bir nedene bağlıdır. Üç aydan daha kısa süren bu ağrılar lezyonun iyileşmesi ile genellikle ortadan kalkar.

**Kronik ağrı;** 3 – 6 aydan daha uzun sürmekte ve önemli bir kısmında saptanabilir bir lezyon gösterilememektedir. Bu ağrılar herhangi bir müdahale yapılmadan geçmezler. Kronik ağrı yaşam kalitesinde meydana getirdiği kayıp ile bireyin ve ailesinin yaşamını son derece olumsuz etkilemekte, tedavi maliyeti ve neden olduğu iş gücü kaybı ile de topluma önemli bir yük getirmektedir. Bu nedenlerle kronik ağrı mutlaka etkin bir şekilde tedavi edilmelidir.

**1) Nosiseptif Ağrı:** Ağrının fizyolojisinde süreç, nosiseptör adı verilen reseptörlerin ağrı oluşturabilecek uyarın tarafından aktive olması ile başlar. Bu iletiler nosiseptörler aracılığıyla spinal korda, buradan da miyelini (A ve δ) ve miyelinsiz lifler (C) ile talamusa ve serebral kortekse erişirler. Neden olan lezyon ile ağrı arasında yer, şiddet ve zaman bakımından yakın ilişki vardır. Doku hasarı iyileştikçe ağrı da azalır. Nedenleri arasında travma, enfeksiyon, doku hipoksisi ve enflamasyon sayılabilir. Nosiseptif ağrıların bir diğer önemli özelliği de opioidlerle tedaviye iyi cevap vermesidir

# KONUŞMA METİNLERİ

**2) Nonnosiseptif - Nöropatik Ağrı:** Nöropatik ağrılar ise periferik veya merkezi sinir sisteminin hasarı veya işlev bozukluğunda ortaya çıkar. Ağrı genellikle yanıcı, keskin karakterde ve bazen elektrik çarpması şeklinde tarif edilir. Dokunma, rüzgar, sıcak veya soğuk gibi ağrılı olmayan uyarılarla bile ağrı oluşması nöropatik ağrının tipik özelliklerindedir. Ağrı aylarca hatta yıllarca sürebilir.

**3) Psikosomatik (Psikojenik) Ağrı:** Anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sorunlarda herhangi bir doku hasarı olmadığı halde doku hasarı varmış gibi algılama olmasıdır.

## Ağrı Fizyolojisi:

**Nosisepsiyon;** Bedenin bir bölgesindeki doku yaralanmasında uyarının nosiseptörler tarafından alınıp, SSS'ne götürülmesi, bu zararlı tehdidin algılanması, buna karşı fizyolojik, biyosimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Nosiseptörler primer afferent ve tüm deri, deri altı dokularında bulunan miyelinli ve miyelinsiz liflerin distal uzantılarından oluşmuşlardır.

Periferik sinir uçlarının uyarılması, nörotransmitter salınımına yol açar. Substant P ve diğer taşıkininlerin (bradikinin, histamin, prostaglandinler, lökotrienler, interlökinler, TNF alfa) lokal salınımı, vazodilatasyon ve plazma ekstravazasyonu ile ödem oluşur. Doku yaralanması ve Substant P mast hücrelerini aktive eder. Direk doku travması ile açığa çıkan serotonin ve bradikinin hem direk olarak nosiseptörleri aktive ederler hem de hücre membranlarına etki ederek Araşidonik asitten siklooksijenaz (COX) enzimi ile prostaglandinlerin (PG), lipooksijenaz enzimi ile de lökotrienlerin sentezine neden olurlar. Prostaglandinler hem nosiseptif duyarlılığı artırırılar hem de lokal vazodilatasyonu artırarak daha fazla algenik madde birikmesine yol açarlar.

İnflamasyona bağlı ağrı, dokuda iki tip aracı maddenin salınması ile meydana gelmektedir.

- Aljezik (ağrı) medyatörleri;. Duyusal sinir uçlarını direkt uyarırlar ve ağrı oluştururlar (Bradikinin, Histamin, Serotonin, Anjiotensin, SP).
- Hiperalezik (ağrılı etkenlere duyarlılığı artırıcı) mediyatörler; Ağrı oluşturmazlar, ağrılı etkenlere duyarlılığı artırırılar (Prostaglandin).

## AĞRI TEDAVİSİ

Ağrı tedavisinde farmakolojik tedavi (Analjezikler) ile %75-85 hastada başarılı olunur. Analjezikler (Nonopioid, Opioid, Adjuvan), ağrının semptomatik kontrolünü sağlamak için kullanılan ilaçlardır. Ağrı tedavisinde hedef, istirahatte ağrısızlık, ağrı ile bölünmeyen gece uykusu, ayakta ve hareketle ağrısızlıktır. Farmakolojik tedaviyle yanıt alınamayan hastalarda (%15-25) ise nonfarmakolojik tedaviler uygulanır. Bu tedaviler, invaziv olmayan yöntemler (psikolojik teknikler, masaj, hipnoz) ve invaziv tekniklerden (sinir blokları, nörostimülasyon teknikleri, kordotomi, miyelotomi vb) oluşur.

## Analjezik Kullanım İlkeleri:

Ağrı kesici kullanımı, tüm çabalara ve bilimsel aşamalara rağmen hata yapılan ve ilaç seçiminde güçlük çekilen bir konudur. Uygun ilaç seçiminde yapılan hata oranları pek çok çalışmada %20'leri geçmektedir. Konunun önemine bakacak olursak; Dünyada osteoartritin prevalansı %10-20, romatoid artritin ise %1-2 olup bu hastaların en az %50'si nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) kullanmaktadır. Toplumda NSAİ kullanım prevalansı ise % 5'dir.

Analjezik kullanımında ön koşul; Hekimin kullandığı ilacın etki mekanizmasını, yan etkilerini, dozlarını, ilaç etkileşimini ayrıntılı olarak bilmesidir. Ağrısı olan hastaya "sevecen yaklaşım" çok önemlidir. Hastanın, sağlık personelinin, kendisine yardım etmek için elinden geleni yaptığına ve ağrısını geçireceğine inanmasını sağlamak tedavideki ilk başarı demektir.

1. Analjezik seçimi, ağrının şiddetine göre, Dünya Sağlık Örgütü'nün Basamak Tedavisi ilkeleri doğrultusunda yapılmalıdır.
  - Birinci basamak: Nonopioid ilaçlar (Non Steroid Antiinflamatuvar-NSAİ) ± Adjuvan ilaçlar
  - İkinci basamak: Nonopioid±Adjuvan±zayıf opioid ilaçlar (kodein,dekstrometorfan,tramadol)
  - Üçüncü basamak: Nonopioid ± Adjuvan ± güçlü opioid ilaçlar (fentanil, morfin, meperidin)

# KONUŞMA METİNLERİ

Basamak ilkelerine göre, hiç analjezik kullanmamış hastalarda mutlaka birinci basamaktan başlanması gerekir. Bir basamağın doğru değerlendirilebilmesi için en az 24 saatlik bir süre geçmelidir.

Her basamakta tedaviye adjuvan ilaçlar eklenebilir.

2. Ağrının nedeni ve niteliği dikkate alınmalıdır.
3. Öncelike oral yol tercih edilmeli, eğer oral yol mümkün değilse diğer noninvaziv yollar (rektal, transdermal, sublingual, intranazal...) seçilmelidir.
4. Analjezik dozu kişiye özgü olarak belirlenmelidir.
5. Analjezikler düzenli kullanılmalı, ağrı başlamasa bile tedavi saatinde alınmalı, 24 saat kesintisiz etkinlik sağlanmalıdır. "Lüzumu halinde" uygulama şekli en sık yapılan yanlıştır. Fakat uzun süreli kullanımdan ziyade belli aralarla düzenli kullanım tercih edilmelidir.
6. Tedavide ilaçların yan etkileri dikkate alınmalıdır.
7. Gereken olgularda adjuvan tedaviler (antidepresanlar, antikonvülzanlar, nöroleptikler, kortikosteroidler...) analjeziklere ek olarak kullanılabilir.
8. Hasta ve yakınlarının gereksiz korkuları giderilmeli ama aşırı cesaretlenmeleri ve ilaç suistimalleri de engellenmelidir.
9. Risk faktörleri (hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, ...) varlığında, ilaca başlamadan önce mutlaka tam kan, kreatinin, üre gibi değerlere bakılmalıdır.
10. NSAİ kombinasyonlarının tekli tedavilere göre bir üstünlüğü bulunmamaktadır. Bu durum hem yan etki hem de kost efektiflik açılarından uygun değildir.

## ANALJEZİK İLAÇLAR

- I. Nonopioid (narkotik olmayan) analjezikler
  - a. Parasetamol ve Aspirin
  - b. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİ)
- II. Opioid (narkotik) analjezikler
- III. Adjuvan (sekonder) analjezikler

### I. NONOPIOİD (NARKOTİK OLMAYAN) ANALJEZİKLER (NSAİ İLAÇLAR)

Analjezik ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) antibiyotiklerden sonra en sık reçete edilen ilaçlardır. Klasik NSAİ genel anlamda analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar ve kısmen de ürikozürük etkileri olan ilaçlardır. NSAİ'lerin kısa tarihçesine bir göz atıldığında; ilk kez 1820'de kolşisin, 1860'da salisilik asitin tanımlandığı, ilk Aspirin tabletinin 1898'de sentezlendiği dikkati çeker.

**Analjezik etkileri;** Analjezik etkileri opiyatlardan, antiinflamatuvar etkileri ise kortikosteroidlerden daha azdır. Bağımlılık yapmazlar, etkilerine tolerans gelişmez. Bu nedenlerle tercih edilirler. Ağrı, orta derecede ve künt karakterde ise bu ilaçlar yeterli analjezi sağlarlar. Romatoid artrit ve diğer artritlerde, baş ağrısı, diş ağrısı, kas ağrısı, ağrılı adet görme, doğum sonu ağrıları, ameliyat sonu ağrılarında etkilidirler. İnfarktüs ağrısında, kemik kırıklarında, yaralanmalarda, derin yanık ve travmalarda ve son safhadaki kanser olgularında etkisizdirler. Bu durumda narkotik analjezikler kullanılır. Ağrıda tek başlarına kullanılabilirler gibi bağımlılık yapma potansiyali düşük kodein gibi narkotik analjeziklerle birlikte kullanılabilirler (Örnek; Kodein+Kafein+Parasetamol). Analjezik etkilerinde tavan vardır, onun üzerinde analjezik etki artmaz, daha fazla verilmesi daha fazla analjezi sağlamaz.

**Antipiretik etkileri;** Ateş yapıcı maddelerin (pirojenlerin) vücut ısısında yaptıkları artışı prostaglandin sentezi inhibisyonu ile ortadan kaldırarak ısıyı normale getirirler. Sıcak çarpması veya güneş çarpması sonucu oluşan vücut harareti artışına (hipertermi) ve ilaca bağlı yan tesir olarak görülen ilaç ateşine etkili değildirler.

**Antiinflamatuvar etkileri;** İnflamasyon, vücudun enfeksiyon, iskemi, antijen-antikor reaksiyonu, immünolojik reaksiyon, termal, radyasyon, kimyasal veya fiziksel hasara karşı yanıtıdır. Akut inflamasyon, organizmayı korumaya yöneliktir. Kronik inflamasyon ise organizmaya zarar verir. Dokuda zedelenme ve ağrı prostaglandinlerin sentezini



# KONUŞMA METİNLERİ

artırır. NSAİ'lar siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu ile prostaglandin sentezini engelleyerek antiinflamatuvar etki gösterirler. Kortizon ise sentez yolunda ilk basamak olan fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek daha güçlü antiinflamatuvar etki gösterir. NSAİ'lar, uzun süre ve hastanın dayanabileceği yüksek doz kullanılırlar. Ancak radikal bir tedavi sağlamazlar.

## NSAİ Sınıflandırması:

### Kimyasal yapılarına göre;

- A. Asidik Yapıdakiler
  - I. Karboksilik asitler:
    - 1. Salisilik asitler: Asetilsalisilik Asit (ASA), metil salisilat, mesalazin, diflunisol
    - 2. Antranilik/Fenamik asitler: Flufenamik asit, mefenamik asit, metafenamik, tolfenamat, etofenamat, meklofenamat
    - 3. Propiyonik asitler: İbuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, suprofen, naproxen, fenoprofen, tiaprofenik asit, fenbufen, oksaprozin, pranoprofen
    - 4. Asetik Asitler: Diklofenak, nabumeton. İndometazin, etodolak, sulindak, tolmetin
  - II. Enolik Asitler:
    - 1. Pirazolonlar: Fenilbutazon, propifenazon, metamizol, oksifenbutazon, azopropazon
    - 2. Oksikamlar: Meloksikam, tenoksikam, piroksikam, sudoksikam, lornoksikam
- B. Nonaisidik Ajanlar: Prokuazon, trramid, pflunizol, nabumeton,
- C. Diğerleri: Benzidamin, parasetamol
- D. Selektif COX-2 inhibitörleri:
  - 1. Koksibler: Selekoksib, Rofekoksib, valdekoksib
  - 2. Diğerleri: Etodolak, meloksikam, nimesulid

### **Yarı ömürlerine göre;**

- 1. Uzun yarı ömürlü ilaçlar (10-12 saat): Azapropazon, Diflunisol, Fenbufen, Nabumeton, Naproksen, Oksaprozin, Fenilbutazon, Piroksikam
- 2. Kısa yarı ömürlü ilaçlar (6 saatden az): Diklofenak, Etodolak, Fenoprofen, Flufenamik Asit, Flurbiprofen, İbuprofen, İndometazin, Ketoprofen, Tiaprofenik asit, Tolmetin

### **NSAİ' ler iki yolla etki göstermektedir;**

- 1. Siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu: Araşidonik asitten prostaglandin sentezlenmesi inhibe edilir. İnflamasyonun inhibisyonunda klasik NSAİ'ların baskıladığı başlıca yoldur.
- 2. Lipoksijenaz enzim inhibisyonu: Araşidonik asitten lökotrienlerin sentezi inhibe edilir.

### **NSAİ Genel Etki Mekanizmaları:**

- 1. COX inhibisyonu, prostoglandin sentezinin baskılanması
- 2. Lipoksijenaz inhibisyonu: Lökotrien sentezinin baskılanması
- 3. Süperoksit üretiminin baskılanması
- 4. Lizozomal enzim salınımının baskılanması
- 5. Hidrojen peroksit yapımının inhibisyonu
- 6. Hücre membranında fosfolipaz-C aktivitesinin inhibisyonu
- 7. Kıkırdak metabolizmasına etki, kondroprotektif ya da kondrodestrüktif etki
- 8. Lenfoit transformasyonu ve DNA sentezinin azaltılması
- 9. Santral analjezik etki
- 10. Bradikine bağlı inflamatuvar olayların baskılanması
- 11. Plazma proteinlerinden antiinflamatuvar etkili peptit oluşturulması
- 12. Nötrofil agreasyonu ve aktivasyonu için gerekli olan sinyallerin inhibisyonu
- 13. Granülosit-monosit migrasyon ve fagositozunun inhibisyonu

# KONUŞMA METİNLERİ

**Aspirin;** Dozları: Antitrombositer-antiagregan: 75-300 mg/gün, Analjezik-antipiretik: 1-2 gr/gün, Antiinflamatuvar: 2-4 gr/gün'dür. COX-1 inhibisyonu ile Tromboksan A2 oluşumu engellenir ve trombosit agregasyonu inhibe edilir. Aspirin, bu antitrombositer-antiagregan etkisinden dolayı kalp-damar hastalıklarından korunmada düşük doz kullanılmaktadır. Kanama zamanını uzatarak kanamalara sebep olabilir. Yüksek dozda karaciğerde pıhtılaşma faktörlerinin sentezini engeller. Heparin'in antikoagülan etkisini artırdığı için heparin ile birlikte kullanılmamaları gerekir veya doz ayarlaması yapılmalıdır. Aspirin, K vitamini noksanlığında, genetik olarak kan pıhtılaşma bozukluğu olanlarda veya karaciğer hastalarında kullanılmaz. Devamlı aspirin kullananlarda ameliyattan bir hafta önce aspirin kesilir. Gebelerde; Aspirin ve benzeri ağrı kesici-antiinflamatuvar ilaçlarından kaçınmak gerekir. Gebe kadında ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak Parasetamol tercih edilir. Emziren kadınlarda; yine Aspirin tavsiye edilmez. İbuprofen, Flurbiprofen ve Diklofenak sodyum gibi yarı ömür kısa, metaboliti inaktif ve süte az geçen ilaçlar veya parasetamol kullanılabilir.

## NSAİ Yan Etkileri:

1. GİS; Dispepsi, gastrik erozyon, peptik ülser, üst GİS kanaması, barsak inflamasyonu. Özellikle piroksikam, ketorolak ve azapropazonda GİS riski yüksekken, aseklofenak, selekoksib ve ibuprofende ise risk daha düşüktür. Alkolle birlikte ülser yapıcı etki artar. Aktif ülseri olanlarda kullanılmazlar.
2. GÜS; glomerüler filtrasyonda azalma, akut böbrek yetmezliği, papiler nekroz (özellikle fenoprofen ve indometazin). Vücutta su ve tuz tutulur, diüretikler bu ilaçların etkisini azaltır.
3. Pulmoner; bronkospazm astım provokasyonu, pnömonitis
4. Nöropsikiyatrik; başağrısı, başdönmesi, huzursuzluk, epilepsi provokasyonu, aseptik menenjit
5. Dermatolojik; ürtiker, lökositoklastik vaskülit, eritema multiforme, ilaç eropsiyonu
6. Hematolojik; kanamaya eğilim, aplastik anemi, trombositopeni, agranülositoz
7. Hepatik; toksik hepatit, kolestatik sarılık, karaciğer yetmezliği
8. Hipertansiyon hastalarında tansiyonu daha da yükseltebilirler (indometazin ve naproksen).
9. Kardiyovasküler: Yüksek dozlarda NSAİ kullanımı, kan hacmini ve kalp atış hızını artırabilir ve hiperkalemi yapabilir. İndometazin, sülindak ve meloksikam ile akut MI arasında ciddi düzeyde bir ilişki görülür.

## NSAİ Diğer İlaçlarla Etkileşimleri:

1. Oral antikoagülanların etkisini artırır
2. Antasitler emilimlerini yavaşlatır
3. Lityumun atılımını azaltır
4. Probenesit atımlarını yavaşlatır
5. Oral hipoglisemiklerin etkisini artırır
6. Barbitüratlar metabolik klirenslerini artırır
7. Fenitoin düzeyini artırır
8. Kafein emilim hızlarını artırır
9. Digoksin düzeyini artırır
10. Kolestimamin emilimlerini yavaşlatır.
11. Aminoglikozidlerin düzeyini artırır

NSAİ kullanan hasta sayısı, yıllık ilaç ve oluşan GİS komplikasyonlarının maliyeti oldukça yüksektir. Ayrıca Amerika'da GİS komplikasyonu ve buna bağlı mortalite hızı sigara ve kanserden ölümlerden sonra en sık üçüncü neden olarak verilmektedir.

Yapılan çalışmalarda, GİS intoleransı %30, endoskopik ülser prevalansı ise %10-30 rapor edilmektedir. Avrupa'da üst GİS kanaması nedeniyle her gün hastaneye yatırılmakta olan 1000 kişiden 400'ünde kanama/perforasyon doğrudan NSAİ'lere bağlanmaktadır.

Çözüm, özellikle klasik ilaçlar kadar terapötik etkili buna karşılık güvenlik profili daha yüksek, yan etkisi daha az yeni ilaçlar bulmaktır. Buna örnek COX2 İnhibitörleridir. COX1 daha çok mide, barsak, böbrek ve trombositlerde

# KONUŞMA METİNLERİ

bulunur ve PG ile tromboxan sentezlenirken, COX2 ise makrofajlar, sinoviositler ve endotel hücrelerinde bulunur ve özellikle PGE2 sentezlenir.

## COX İnhibitörleri;

1. COX1 Spesifik Ajanlar: Sadece COX1 inhibisyonu yaparlar (Düşük doz Aspirin).
2. COX Nonspesifik Ajanlar: Her iki enzimi de inhibe ederler (Konvansiyonel NSAİ'ler).
3. COX2 Selektif Ajanlar: Terapötik dozlarda COX2 inhibisyonu yaparken artan dozlarda belirginleşen COX1 inhibisyonuna neden olurlar (meloksikam, nimesulid, nabumetane).
4. COX2 Spesifik Ajanlar: Maksimum terapötik dozda dahi klinik olarak anlamlı COX1 inhibisyonu yapmazlar, sadece COX-2 inhibisyonu yaparlar (selekoksib, rofekoksib).

Bu grup ilaçlar mükemmel olmamakla birlikte konvansiyonel ilaçlar kadar etkin ama yan etki ve güvenlik profili açısından daha güvenilirdirler. COX-2'nin selektif inhibisyonu ile gastrik mukozanın ve trombosit aktivitesi üzerinde olumsuz etkilere neden olmazlar. Ancak COX-2 inhibisyonu ile bazı inflamatuvar mediyatörler, antitrombotik prostasiklin ve protrombotik tromboxan A2 arasındaki dengeyi bozarak, aterogenezin progresyonuna neden olabilir ve bu durum miyokardiyal hasar ile sonuçlanabilir. Ateroskleroz inflamatuvar özellikleri olan bir süreçtir ve selektif COX-2 inhibitörleri, inflamasyonu inhibe ederek anti-aterojenik etkilere sahiptir. Ancak bununla birlikte COX-2 inhibitörlerinin vazodilatatör ve antiagregatör prostasiklin sentezinde azalmaya neden olması, artmış protrombotik aktiviteye neden olabilir. Rofekoksib ile naproksenin karşılaştırıldığı VIGOR çalışmasında rofekoksib grubunda trombotik kardiyovasküler olay (MI, anjina pectoris, kardiyak arrest, inme vs) gelişimine ait rölatif risk 2.38 bulunmuş ve ilaç Kasım 2004 yılında piyasadan çekilmiştir.

Sonuç olarak NSAİ başlanması düşünülen tüm hastaların anamnezi dikkatli alınmalı, eşlik eden komorbid faktörler göz önüne alınmalıdır.

COX2 spesifik ajanlarla yapılan klinik çalışmalar sonucunda;

- Klinik olarak ağrı ve inflamasyon üzerinde konvansiyonel NSAİ'ler kadar etkilidirler.
- Kardiyovasküler ve serebrovasküler olay insidansında konvansiyonel NSAİ'lere göre bir artış gösterilememiştir (özellikle selekoksib için).
- Daha düşük oranlarda semptomatik ülser ve komplikasyonlarına yol açarlar.
- Düşük doz Aspirinle birlikte kullanılmalarına rağmen GİS yan etki profili değişmemektedir (selekoksib).
- Methotrexate ve warfarin gibi ilaçlarla etkileşime girmemektedirler.
- Trombosit agreasyonunu etkilemezler, hemoglobin-hemetokrit düzeylerinde düşme olmaz.
- Periferik ödem yapma konusunda bir farklılık göstermemektedirler.
- Allerjik reaksiyon ya da astımlı hastalarda bronkospazma yol açtıkları gösterilememiştir.
- Önemli bir tansiyon artışına neden olmamaktadırlar.
- Böbrek fonksiyonları üzerinde özellikle selekoksibin olumsuz bir etkisi olmayıp, glomerüler filtrasyon hızı düşük hastalarda bile böbrek fonksiyonlarını etkilememektedirler.
- Klinik olarak anlamlı karaciğer fonksiyon testi bozukluklarına yol açmamaktadırlar.
- İleri yaşlarda güvenilirdirler.
- Çocuklar, hamileler ve süt emziren annelerde kullanımlarına ilişkin yeterli bilgi yoktur.

## II. OPIOİD (NARKOTİK) ANALJEZİKLER

Opioid ismi opium (afyon)'dan gelir. Haşhaş (papaver somniferum) bitkisi MÖ 3500 yılına kadar dayanan organik bir ağrı kesicidir. Opium (afyon), haşhaş meyvesi yaş iken baş kısmından çıkan özsuynun sakız kıvamına gelmesi ile elde edilir. Afyon sakızında 20'den fazla alkaloid (Morfin, kodein, metilmorfin, papaverin) bulunmaktadır. Opiumdan morfin, morfinin asid anhidrid ile birleştirilmesinden de eroin elde edilir.

İnflamasyona bağlı olmayan, nonopioid analjeziklerin (NSAİ) etkili olmadığı orta ve ağır şiddetteki ağrıların tedavisinde kullanılırlar. Orta şiddetteki ağrılarda kodein ve dekstropoksifen tek başlarına veya aspirin, parasetamol,

# KONUŞMA METİNLERİ

dipirion ile kombinasyonları kullanılır. Şiddetli ağrılarda morfin ve benzerleri kullanılır. Kronik kullanımda tolerans ve bağımlılık etkileri vardır, sempatik blok oluşturmazlar, tavan etkisi (ceiling effect) yoktur, doz sınırsız arttırılabilir.

Narkotik analjeziklerin antipiretik veya antiinflamatuvar etkileri yoktur. Güçlü analjezik etkileri tamamiyle SSS üzerindeki etkilerinin bir sonucudur. Narkotik analjezikler, SSS'deki nöronlarda nöromedyatör olarak görev yapan endojen opioid peptidlerin (endorfinler) etkilediği opioid reseptörlerini (mü, kappa ve delta reseptörler) aktive ederler. Böylece endojen opioid peptidlerin etkilerini taklit ederek farmakolojik etkilerini oluştururlar. Bazıları bu reseptörleri tam olarak uyarırlar (agonist etki), bazıları kısmen uyarırlar (parsiyel agonist etki) ve bazıları da reseptörleri kapatarak etkiyi önlerler (antagonist etki). Beyinde uyuşukluk ve uyutucu etkiden komaya kadar giden genel depresyon oluştururlar (doza bağlı narkoz hali). Hepsinde az veya çok bağımlılık yapma potansiyeli vardır.

## Opioid Analjeziklerin Etkileri:

1. Santral Sinir Sistemi (SSS): Analjezi, öfori (suni neşe), sedasyon, solunum depresyonu, öksürük kesici etki, bulantı-kusma, hipotermi, miyozis, hipotansiyon, hiperglisemi, ön hipofiz hormonları salınımı ve tekrarlı kullanma durumunda tolerans gelişmesi.
2. SSS Dışı: Ağız kuruluğu, mide asit salgısı ve mide hareketlerinde azalma, mide boşalma süresinde uzama, barsaklarda peristaltik hareketlerde azalma, kabızlık, barsak tonusunda artma (spazmojenik etki), safra kolikliği, böbrek fonksiyonlarında bozulma, idrar miktarında azalma, terleme, kaşıntı, kızarma meydana gelir.

## Opioid Analjeziklerin kullanıldığı yerler;

- Doku zedelenmesine veya koliklere bağlı akut ağrı
- Kronik ağrı
- Obstetrik analjezi (meperidin)
- Akut sol kalp yetmezliği (morfin)
- Akut miyokard enfarktüsü (morfin, meperidin)
- Epidural morfin analjezisi
- Diyare (kodein, difenoksilat, loperamid)
- Şiddetli öksürük (kodein)
- Preanestezik medikasyon, dengeli anestezi (morfin, meperidin, fentanil, sufentanil)

## Opioid Analjezikler ve Antagonistleri:

**Güçlü Agonistler:** Alfentalin (Rapifen), Eroin (Preparatı yok), Fentanil (Fentanyl), Levometadil asetat (Orlaam), Meperidin (Aldolan), Metadon (Dolophine), Morfin, Sufentanil.

**Zayıf agonistler:** Dekstrometorfan (Benical), Hidromorfon, Kodein, Oksimorfon, Tramadol (Contramal)

**Parsiyel agonistler/karışık agonist-antagonistler:** Buprenorfin (Buprenex), Butorfanol (Stadol), Nalbufin (Nubain), Nalorfin, Pentazosin (Talwin)

**Antagonistler:** Nalokson (Nalaxone), Naltrekson (Revia)

**Opioidlerle kombine analjezik preparatlar:** Kodein+parasetamol+kafein (Gergaline-K)

## 1. MORFİN, KODEİN VE YARI SENTETİK TÜREVLERİ

**Morfin;** Güçlü analjezik etkisi yanısıra öfori, hareketlerde azalma ve sedasyon yapar. En önemli yan etkisi solunumu deprese etmesidir. Güçlü bir antitusif etkiye sahiptir, bulantı-kusma, miyozis, hipotansif etki ve hipotermi yapar. Periferik etkilerinden en önemlileri konstipasyon, safra kolikliği, işeme güçlüğü ve idrar retansiyonudur.

Düşük dozlarda opioidler, analjezi sağlarken anksiyoliz yapmazlar, fakat yüksek dozlarda sedatif etkileri görülür. Hemodinamik olarak stabil olan hastaların analjezilerinin sağlanmasında uzun etkisinden dolayı morfin önerilirken,

# KONUŞMA METİNLERİ

hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda ilk tercih olarak histamin deşarjı, hipotansiyon yapmaması ve etkisinin daha hızlı başlaması nedeniyle fentanil önerilmektedir.

## Kontrendikasyonları;

- Kafa travması
- Biliyer kanal ameliyatları ve safra kolikleri
- Bronşiyal astma
- Solunum rezervi düşük olan hastalar
- Konvülsif hastalıklar
- Deliryum tremans
- MAO inhibitörleri ile tedavi edilenler
- Hipovolemi
- Prostat hipertrofisi

**Kodein;** Metil morfindir. Morfinin onda biri analjezik etkinlik gösterir. Hafif ve orta şiddetteki ağrılara karşı ağızdan tek başına veya narkotik olmayan analjeziklerle kombine kullanılabilir. Düşük dozlarda antitusiftir.

## 2. TAM SENTETİK OPIOİDLER

Meperidin, Fentanil, Metadon, Dekstropoksifen, Difenoksilat, Loperamid.

**Meperidin;** Petidin (Aldolan, Dolantin), Doğum ağrılarını, uterusun kontraksiyon kuvvetini düşürmeden geçirmesi, doğum süresinde uzama yapmaması, oksitosik ilaçların etkisini azaltmaması nedeniyle obstetrikte tercih edilir.

**Fentanil;** Morfinden 80 kez, meperidinden kez daha güçlüdür. Rutin narkotik analjezik olarak iv, son safha kanser hastalarında ise flaster şeklinde cilde yapıştırılarak kullanılır.

**Difenoksilat (Lomotil) ve Loperamid;** Sadece antidiyareik olarak kullanılırlar.

## 3. AGONİST-ANTAGONİST OPIOİDLER (KARMA ETKİLİ OPIOİDLER)

Bu gruptaki ilaçlar (Pentazosin, butorfanol, tramadol (contromal), buprenorfin) opioid reseptörleri üzerinde parsiyel agonist ve/veya bazılarında agonist, diğerlerinde antagonist etkinlik gösteren ilaçlardır.

Agonist tipteki ilaçlarla aralarındaki farklar;

- Agonist ilaçları kadar güçlü analjezik etki yapmazlar,
- Yüksek doz düzeyinde, agonist ilaçlardan daha az solunum depresyonu yaparlar,
- Analjezik etkileri genellikle spinal düzeyde oluşur,
- Tek başlarına verildiklerinde analjezik etki ve morfininkine benzeyen diğer santral etkileri oluştururlar. Morfin uygulanmış kimselerde ise onun etkilerini ortadan kaldırırlar,
- Sık olarak öfori yapmazlar, oldukça sık disfori ve psikotomimetik yan tesirler yaparlar,
- Psikik ve fiziksel bağımlılık yapma potansiyelleri daha zayıftır,
- Agonist tipteki opioidlere fiziksel bağımlılık kazanmış kimselere uygulandıklarında, yoksunluk sendromu oluştururlar,
- Bazıları özellikle yüksek dozda psikotomimetik yan tesirler oluşturabilirler.

## 4- OPIOİD ANTAGONİSTLERİ

**Nalokson;** Tam bir antagonisttir. Morfin ve benzeri analjeziklerin yaptığı etkileri antagonize eder. Bağımlılık ve tolerans oluşturmaz. Uluslararası kontrole tabi değildir.

**Naltrekson;** Etki süresi naloksona göre çok daha uzun (24-48 saat) olan tam bir antagonisttir. Opioid bağımlıların idame programında ve alkolizm tedavisinde kullanılır.

# KONUŞMA METİNLERİ

## III. ADJUVAN (SEKONDER) ANALJEZİKLER

Primer olarak analjezik olmayan, esas kullanımları ağrı tedavisi dışında olmasına rağmen analjezik etki gösteren ilaçlardır. Analjeziklerin etkilerini arttırmak amacıyla onlarla birlikte, ya da bazen tek başlarına analjezik olarak kullanılabilirler.

- Antidepresanlar (TSA, SSRI, SNRİ)
- Kortikosteroidler (Deksametazon)
- Antikonvülzanlar (Gabapentin, karbamazepin)
- Nöroleptikler (Olenzapin)
- Antiaritmikler (Lidokain)
- Antispazmodikler
- Bifosfonatlar (Pamidronat, zoledronat)
- Antihistaminikler
- NMDA Antagonistleri (Dekstrometorfan, ketamin, amantadin, memantin)
- Radyofarmasötikler
- Diğerleri

### KAYNAKLAR:

1. Aydın Osman N. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. ADÜ Tıp Fak. Dergisi 2002.
2. Haşcelik Z. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar. Sürekli tıp eğitimi dergisi, sayı: Ocak 2001
3. Erdine S: Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım. In: Erdine S: Ağrı 3.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007.
4. Yücel A. Akut ağrı nörofizyolojisi. Hasta kontrollü analjezi (PCA). İstanbul: MER Matbaacılık& Yayıncılık, 1997.
5. Köknel Talu G: Ağrılı hastanın değerlendirilmesi. In: Erdine S: Ağrı 3.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007.
6. Gökçe-Kutsal Y. Analjezik ve antiinflamatuvar ilaçların akılcı kullanımı. Ankara Tabip Odası, Ankara, 1999.
7. Ağrılı Hastaya Yaklaşım: In: Erdine S: Ağrı Sendromları ve Tedavisi, Genişletilmiş 2. Baskı, Gizben Matbaacılık, 2003.
8. Ağrının Tanımı: In: Erdine S: Ağrı Sendromları ve Tedavisi, Genişletilmiş 2. Baskı, Gizben Matbaacılık, İstanbul, 2003.
9. Ağrılı Hastanın Fizik Muayenesi: In: Erdine S: Ağrı Sendromları ve Tedavisi, Genişletilmiş 2. Baskı, Gizben Matbaacılık, 2003.
10. Iraz M: Opioid Analjezik İlaç/İlaç Etkileşimleri Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007.
11. Dökmeci İ. Farmakoloji İlaçlar ve Etkileri. İstanbul: Alfa Basım Yayım Dağıtım; 2007.
12. Demirel A: Romatoid artrit tedavisinde geleneksel ve güncel yaklaşımlar. Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences) 2010.
13. Pain Management:A Practical Guide for Clinicians. Editor: Weiner RS, Sixth Edition, CRC Press, USA, 2002.
14. Marcus DA. Chronic Pain: A Primary Care Guide to Practical Management. Second Edition, Humana Pres, Totowa, NJ, 2005.
15. Roth SH. Understanding the COX-2/NSAID dilemma. Drugs. 2005;65(14):1915-1917.

# KONUŞMA METİNLERİ

## CHOICE OF TREATMENT WITH CASES – CLINICAL TIPS HMB AND SARCOPENIA

YELDA UÇAR

HACETTEPE UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, DIVISION OF GERIATRICS

**Case Presentation:** 81 year-old man was admitted to hospital for hip fracture surgery after falling in the bathroom. He had a history of hypertension, diabetes mellitus and heart failure with preserved ejection fraction. Medications were losartan, metoprolol, metformin, sitagliptin and furosemide. The patient had lived with his daughter and been able to perform normal activities of daily living with difficulties before that time. He had no complaints of loss of appetite and weight loss. His body mass index was 19.7 kg/m<sup>2</sup>. Grip strength was 18 kg. Calf circumference was 29 cm. Fat free mass index was 11 kg/m<sup>2</sup>. His physical performance tests were not evaluated due to his clinical condition. He was risky for malnutrition and sarcopenia according to SARC-F questionnaire and nutrition risk screening (NRS-2002). He had also malnutrition and sarcopenia when Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria and European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2) algorithm used. Before the surgery, oral nutritional supplement (ONS) enriched with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) was started to patient. His energy and protein intakes were 30 kcal per kg and 1,5 gr per kg body weight and day. He was discharged from the hospital 5 days later. ONS was continued for 2 months. He gained weight and his grip strength test risen.

Sarcopenia is a progressive and generalised skeletal muscle disorder that is associated with increased likelihood of adverse outcomes including falls, fractures, physical disability and mortality. Sarcopenia is considered primary (or age-related) when no other specific cause is evident, while sarcopenia is considered secondary when causal factors other than (or in addition to) ageing are evident. Physical inactivity also contributes to development of sarcopenia, whether due to a sedentary lifestyle or to disease related immobility or disability. In clinical practice, EWGSOP2 advises use of the SARC-F questionnaire to find individuals with probable sarcopenia. The SARC-F is a 5-item questionnaire that is self-reported by patients as a screen for sarcopenia risk. Responses are based on the patient's perception of his or her limitations in strength, walking ability, rising from a chair, stair climbing and experiences with falls.<sup>1</sup> In its 2018 definition, EWGSOP2 uses low muscle strength as the primary parameter of sarcopenia; muscle strength is presently the most reliable measure of muscle function. Specifically, sarcopenia is probable when low muscle strength is detected. A sarcopenia diagnosis is confirmed by the presence of low muscle quantity or quality. When low muscle strength, low muscle quantity/quality and low physical performance are all detected, sarcopenia is considered severe.<sup>2</sup> It is recommended to use grip strength and chair stand measures to identify low muscle strength. Evaluation of muscle by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) and bioelectrical impedance analysis (BIA) methods in usual clinical care are recommended to generate evidence that confirms muscle of low quantity or quality. Measures of physical performance (Short Physical Performance Battery, Timed-Up and Go test and 400-m walk tests) are advised to assess severity of sarcopenia.<sup>2</sup>

Optimal care for people with sarcopenia is essential because the condition has high personal, social and economic burdens when untreated. Sarcopenia increases risk of falls and fractures; impairs ability to perform activities of daily living; is associated with cardiac disease, respiratory disease and cognitive impairment; leads to mobility disorders; and contributes to lowered quality of life, loss of independence or need for long-term care placement, and

# KONUŞMA METİNLERİ

death. Among older adults who are hospitalised, those with sarcopenia on admission were more than 5-fold more likely to have higher hospital costs than those without sarcopenia.

Energy intake in older persons is 30 kcal per kg body weight and day. Also protein intake in older persons should be at least 1 g protein per kg body weight and day. The amount should be individually adjusted with regard to nutritional status, physical activity level, disease status and tolerance. Hospitalized older persons with malnutrition or at risk of malnutrition shall be offered ONS, in order to improve dietary intake and body weight, and to lower the risk of complications and readmission. After discharge from the hospital, older persons with malnutrition or at risk of malnutrition shall be offered ONS in order to improve dietary intake and body weight, and to lower the risk of functional decline. Oral nutritional supplements offered to an older person with malnutrition or at risk of malnutrition, shall provide at least 400 kcal/day including 30 g or more of protein/day. When offered to an older person with malnutrition or at risk of malnutrition, ONS shall be continued for at least one month. Efficacy and expected benefit of ONS shall be assessed once a month. Compliance in ONS consumption shall be regularly assessed. Type, flavor, texture and time of consumption shall be adapted to the patient's taste and eating capacities.<sup>3</sup>

Compared to younger adults, older adults usually eat less, including less protein. In Europe, up to 10% of community dwelling older adults and 35% of those in institutional care fail to eat enough food. At the same time, many older adults need more dietary protein than do younger adults. An imbalance between protein supply and protein need can result in loss of skeletal muscle mass because of a chronic disruption in the balance between muscle protein synthesis and degradation. As a result, older adults may lose muscle mass and strength and eventually experience physical disability.<sup>4</sup> For healthy older adults, it is recommended a diet that includes at least 1.0 to 1.2 g protein per kg body weight and day. For certain older adults who have acute or chronic illnesses, 1.2 to 1.5 g protein per kg body weight and day may be indicated, even with higher intake for individuals with severe illness or injury. Daily physical activity for all older adults is recommended, as long as activity is possible. Resistance training is also suggested, when possible, as part of an overall fitness regimen. There are many reasons older adults fail to consume enough protein to meet needs. Genetic predisposition to low appetite, physiological changes and medical conditions that lead to age and disease associated anorexia, physical and mental disabilities that limit shopping and food preparation, and food insecurity due to financial and social limitations. There are also many reasons older adults have higher protein needs. Physiologically, older adults may develop resistance to the positive effects of dietary protein on synthesis of protein, a phenomenon that limits muscle maintenance and accretion; this condition is termed anabolic resistance. Mechanisms underlying anabolic resistance and the resultant need for higher protein intake are: increased splanchnic sequestration of amino acids, decreased postprandial availability of amino acids, lower postprandial perfusion of muscle, decreased muscle uptake of dietary amino acids, reduced anabolic signaling for protein synthesis, and reduced digestive capacity. Older adults likewise have higher protein needs to offset the elevated metabolism of inflammatory conditions such as heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, or chronic kidney disease undergoing dialysis. In healthy older adults and in a variety of disease, protein anabolism is related to net protein intake. Most older adults will therefore benefit from higher protein intake. Further, prolonged disuse of muscle, as with bed rest for illness or injury, leads to changes in protein synthesis and breakdown, which cause disuse atrophy of muscle. Decreased muscle protein synthesis is the main mechanism for muscle loss, but there is also indirect evidence that an early and transient (1–5 days) increase in basal muscle protein breakdown may contribute to disuse atrophy. While disuse due to acute illness or injury causes muscle atrophy, so too does physical inactivity due to sedentary lifestyle. Taken together, evidence shows that when usual dietary protein intake does not meet increased protein needs of older adults, negative nitrogen balance results and protein levels decline, especially skeletal muscle proteins.<sup>4</sup>

In malnourished polymorbid medical inpatients or those at high risk of malnutrition, nutrient-specific ONS should be administered, when they may maintain muscle mass, reduce mortality or improve quality of life. Also, in polymorbid medical inpatients with pressure ulcers, specific amino-acids (arginine and glutamine) and HMB can be added to oral / enteral feeds to accelerate the healing of pressure ulcers.<sup>5</sup>



# KONUŞMA METİNLERİ

Branched chain amino acids (BCAA), especially leucine, positively regulate signaling pathways for synthesis of muscle proteins. A higher proportion of leucine was required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis in older adults, as compared to younger adults. In adults who were critically ill, mixed BCAA likewise increased muscle protein synthesis. In a randomized, controlled study of exercise and nutrition in older sarcopenic adult women in the Japanese community, those who exercised and consumed supplemental amino acids rich in leucine showed increased leg muscle mass and strength, and faster walking speed.<sup>6</sup> Further evidence shows that HMB may also help increase muscle mass and strength in older adults and in specific clinical populations (AIDS, cancer), and can help attenuate muscle loss in patients who are critically ill and require prolonged intensive care unit (ICU) care (ICU-acquired weakness).<sup>7-9</sup>

Usually, older adults are at risk for inadequate protein intake. As people age, insufficient intake of protein is correlated with reduced muscle reserves, increased skin fragility, lower immune function, poor wound healing, and longer recovery time from illness.<sup>10</sup> Older individuals are less reactive to the stimulatory effect of amino acids on muscle protein synthesis, but recent evidence has demonstrated that a higher amount of protein/ amino acid intake might preserve this stimulation and result in enhancements in lean body mass, strength, and physical function.<sup>11</sup> Recent research has focused on the use of HMB to preserve or rebuild muscle mass in populations at risk of lean body mass loss, especially older adults. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate is an active metabolite of leucine, a branched-chain essential amino acid. The effective amount of HMB (3g/day) is extremely difficult to obtain from the normal diet, given the low quantities of HMB available in foods and the low conversion rate of leucine to HMB. Several studies have shown positive effects of HMB supplementation on body composition, muscle mass and strength, and physical function in older adults. HMB supplementation has also been shown to reduce the risk of mortality by 50% through 90 days post hospital discharge in malnourished, cardiopulmonary patients, 65 years or older, as compared with standard nutrition care and placebo.<sup>12</sup>

HMB has important effects in activating protective and anticatabolic mechanisms and, at the same time, it has been shown to directly influence protein synthesis.<sup>13</sup> HMB has been demonstrated to stabilize the muscle cell membrane, to downregulate protein degradation, and to upregulate protein synthesis. As a substrate for cholesterol synthesis in the muscle cell, HMB contributes to the reinforcement of the cell membrane. In this way, HMB helps stabilize the sarcolemma to maintain the muscle cell intact. HMB increases protein synthesis directly by activating mTOR (mammalian target of rapamycin), the major checkpoint for protein synthesis. It is the active leucine metabolite that consistently activates the mTOR signal pathway.<sup>14</sup> Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is one of the growth factors that activate mTOR in muscle cells, too. As a consequence, HMB directly activates mTOR and its effects are boosted by IGF-1. In this way, HMB may help overcome the age-related reduction in tissue response to endogenous growth hormones, such as IGF-1.<sup>15</sup> In addition, HMB selectively hinders intracellular inflammation attenuating protein degradation pathways. In fact, HMB inhibits the activation of caspase-8, thereby reducing protein degradation.

Muscle protein synthesis rates are controlled mainly by sensitivity to anabolic stimuli, such as physical activity and specific foods. Proteins from usual diet and/or specific nutritional supplementations, such as HMB, are able to increase muscle protein synthesis rates and to inhibit protein breakdown, thus supporting net muscle protein accumulation. Aging process per se does not impact skeletal muscle protein breakdown rates.<sup>16</sup> Hence, targeting muscle protein synthesis response may hold more promise in the prevention of muscle loss and sarcopenia during aging.

The Nutrition Effect on Unplanned Readmissions and Survival in Hospitalized Patients study was one of the largest clinical trials using a nutritional intervention conducted so far. It was a multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study conducted in the United States. The study assessed the effects of nutritional intervention including a specific nutritional supplement containing 350 kcal, 20 g protein, 1.5 g CaHMB, 11 g fat, 44 g carbohydrate, and other essential micronutrients on the postdischarge incidence of hospital readmission, nutritional status, and morbidity among older, malnourished, hospitalized adults versus a placebo

# KONUŞMA METİNLERİ

supplement containing only carbohydrates and vitamin C. Patients included in the study were 65 years of age and older with a recent hospital admission (within 72h) and with primary diagnosis of congestive heart failure, acute myocardial infarction, pneumonia, or chronic obstructive pulmonary disease and with malnutrition-related disease as determined by the Subjective Global Assessment tool. A total of 622 patients were included in the analysis (313 patients in the experimental and 309 in the control group). Although there was no significant difference between groups for the primary composite endpoint and 90-day readmission rate, the 90-day mortality rate was significantly lower with the nutritional supplement containing HMB, compared with the control supplement (CONS) (4.8 versus 9.7%;  $P=0.018$ ). Changes were observed in nutritional status, too; patients receiving the experimental supplement (EONS) had higher odds of achieving a better nutritional status at day 90 [odds ratio, 2.04 (95% confidence interval, 1.28–3.25);  $P=0.009$ ]. In addition, muscle strength was evaluated by dynamometer at baseline, hospital discharge, days 30, 60, and 90 postdischarge. Handgrip strength was significantly higher in the experimental group supplemented with HMB versus the control group ( $P=0.03$ ). At day 90, there was a significant positive association between handgrip strength and nutritional status; 49% of participants with increased muscle strength from discharge had improved nutritional status compared with 31% with unchanged or decreased handgrip strength ( $P=0.003$ ). In conclusion, this study showed that a nutritional supplement containing high protein and HMB decreased postdischarge mortality and improved nutritional status, handgrip strength, dietary intake, and nutritional markers compared with placebo or the standard of care.<sup>17</sup>

A multicenter randomized trial conducted by Malafarina et al. in 2017 explored whether nutritional supplement enriched with HMB, proteins, and vitamins improved muscle mass and nutritional markers in older patients with hip fracture. Ninetytwo older patients (mean age  $86\pm 6$  years) with hip fracture admitted to rehabilitation facilities received standard diet and two servings per day of nutritional supplement with HMB or standard diet for 30 days. Body mass index and appendicular lean mass (aLM) were stable in supplemented patients, whereas these parameters decreased in the control group, with a significant difference between groups ( $P<0.001$  and  $P=0.020$ , respectively). As expected, supplemented patients showed higher intake of proteins ( $P=0.007$ ) and vitamin D ( $P=0.001$ ). In addition, a greater percentage of supplemented patients showed functional recovery (68%) as compared with the control group (59%), although the difference was not statistically significant ( $P=0.265$ ). This study concluded that supplementing the standard diet with HMB resulted in muscle mass preservation and improved functional recovery and nutritional status in older patients with hip fracture during the rehabilitation period.<sup>18</sup>

The 2016 randomized trial by Cramer et al. evaluated the effects of two high-quality oral supplements differing in amount and type of key nutrients (including HMB) in older adults. The study included malnourished and sarcopenic men and women, 65 years and older ( $n=330$ ). Participants were randomized to receive a control ONS ( $C_{ONS}$ , 14 g protein; 147 IU vitamin  $D_3$ ) versus experimental ONS ( $E_{ONS}$ , 20 g protein; 499 IU vitamin  $D_3$ ; 1.5 g CaHMB) twice a day for 24 weeks. Both groups improved isokinetic peak torque, muscle quality, grip strength, and gait speed from baseline, with no treatment differences. Participants with severe sarcopenia (44%) exhibited lower baseline isokinetic peak torque and muscle quality, without differences in strength improvements between treatments. However, participants with mild/moderate sarcopenia exhibited higher baseline isokinetic peak torque and muscle quality, with differences in strength improvements at 12 weeks ( $EONS>CONS$ ,  $P=0.032$ ) compared with enrollees with normal grip strength. There were no treatment differences based on sarcopenic severity for either grip strength or gait speed. The authors concluded that nutritional supplements improved strength outcomes in malnourished older adults with sarcopenia and in those with mild/moderate sarcopenia, but not severe sarcopenia, consumption of the EONS improved leg muscle strength and quality compared with the standard supplement.<sup>19</sup>

A randomized, controlled, double-blinded, parallel-group design study was carried out in 2013 to determine if HMB, a leucine metabolite, is capable of attenuating muscle decline in healthy older adults during complete bed rest. Twentyfour healthy ( $SPPB \geq 9$ ) older adult subjects (20 women, 4 men), confined to complete bed rest for ten days, followed by resistance training rehabilitation for eight weeks. Subjects in the experimental group were treated with HMB (calcium salt, 1.5 g twice daily - total 3 g/day). Control subjects were treated with an inactive placebo

# KONUŞMA METİNLERİ

powder. Treatments were provided starting 5 days prior to bed rest till the end rehabilitation phase. DEXA was used to measure body composition. Bed rest caused a significant decrease in total lean body mass (LBM) ( $2.05 \pm 0.66$  kg;  $p = 0.02$ , paired t-test) in the Control group. With the exclusion of one subject, treatment with HMB prevented the decline in LBM over bed rest. There was a statistically significant difference between treatment groups for change in LBM over bed rest. However, differences in function parameters could not be observed, probably due to the sample size of the study. Deutz et al concluded that; in healthy older adults, HMB supplementation preserves muscle mass during 10 days of bed rest but it needs to be confirmed in a larger trial.<sup>9</sup>

In a parallel-group, randomized, controlled, open-label trial, Berton et al. aimed to evaluate whether an oral supplement containing 1.5 g of calcium HMB for 8 weeks could improve physical performance and muscle strength parameters in a group of community dwelling healthy older women. Eighty healthy women attending a twice-weekly mild fitness program were divided into two equal groups of 40. They considered a change in the Short Physical Performance Battery (SPPB) score as the primary outcome and changes in the peak torque isometric and isokinetic strength of the lower limbs, 6-minute walking test, handgrip strength and endurance as secondary outcomes. They concluded that, a nutritional supplement containing 1.5 g of calcium HMB for 8 weeks in healthy elderly women had no significant effects on SPPB, but did significantly improve several muscle strength and physical performance parameters.<sup>20</sup>

To sum up; HMB given as a dietary supplement in humans has anticatabolic effects as it blunts age related losses of strength and myofiber dimensions.<sup>21</sup> Hydroxy Methylbutyrate enriched ONS may not yield a difference when compared with placebo on readmission rates, but may help with the maintenance of muscle mass during hospital stay and result in a significant decrease in post-discharge mortality.<sup>17</sup> Prolonged HMB supplementation was able to improve strength, body composition, functionality and muscle quality with and without resistance exercise in older adults.<sup>22</sup> Oral nutritional supplement containing HMB improved leg muscle strength and quality in malnourished older adults with mild-moderate sarcopenia.<sup>19</sup> It is recently found no muscle loss after 10 days of bedrest in healthy older adults supplemented with HMB, and a muscle gain was observed after 8 weeks of exercise rehabilitation.<sup>9</sup> Supplementation of 1.5 g Ca-HMB for 8 weeks during a mild fitness program in older women resulted in increased muscle strength and endurance, and improved 6 minutes walking distance but no increase in muscle mass.<sup>20</sup> Also, evidence exists that HMB might support bone density, improve cognitive function, and reduce abdominal obesity, which is of crucial importance in the older population.<sup>23</sup>

## REFERENCES

1. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2016;7(1):28-36.
2. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*. 2019;48(1):16-31.
3. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2019;38(1):10-47.
4. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2014;33(6):929-36.
5. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, Austin P, Ballesteros-Pomar M, Cederholm T, et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2018;37(1):336-53.
6. Kim HK, Suzuki T, Saito K, Yoshida H, Kobayashi H, Kato H, et al. Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(1):16-23.
7. Fitschen PJ, Wilson GJ, Wilson JM, Wilund KR. Efficacy of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in elderly and clinical populations. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2013;29(1):29-36.

# KONUŞMA METİNLERİ

8. Rahman A, Wilund K, Fitschen PJ, Jeejeebhoy K, Agarwala R, Drover JW, et al. Elderly persons with ICU-acquired weakness: the potential role for beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation? JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition. 2014;38(5):567-75.
9. Deutz NE, Pereira SL, Hays NP, Oliver JS, Edens NK, Evans CM, et al. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2013;32(5):704-12.
10. Dirks RC, Edwards BL, Tong E, Schaheen B, Turrentine FE, Shada A, et al. Sarcopenia in emergency abdominal surgery. The Journal of surgical research. 2017;207:13-21.
11. Deer RR, Volpi E. Protein intake and muscle function in older adults. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2015;18(3):248-53.
12. Landi F, Calvani R, Picca A, Marzetti E. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and sarcopenia: from biological plausibility to clinical evidence. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2019;22(1):37-43.
13. Wilkinson DJ, Hossain T, Limb MC, Phillips BE, Lund J, Williams JP, et al. Impact of the calcium form of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate upon human skeletal muscle protein metabolism. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2018;37(6 Pt A):2068-75.
14. Cruz-Jentoft AJ. Beta-Hydroxy-Beta-Methyl Butyrate (HMB): From Experimental Data to Clinical Evidence in Sarcopenia. Current protein & peptide science. 2018;19(7):668-72.
15. Redd MJ, Hoffman JR, Gepner Y, Stout JR, Hoffman MW, Ben-Dov D, et al. The effect of HMB ingestion on the IGF-I and IGF binding protein response to high intensity military training. Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society. 2017;32:55-9.
16. Calvani R, Picca A, Cesari M, Tosato M, Marini F, Manes-Gravina E, et al. Biomarkers for Sarcopenia: Reductionism vs. Complexity. Current protein & peptide science. 2018;19(7):639-42.
17. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, Luo M, Baggs GE, Nelson JL, et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2016;35(1):18-26.
18. Malafarina V, Uriz-Otano F, Malafarina C, Martinez JA, Zulet MA. Effectiveness of nutritional supplementation on sarcopenia and recovery in hip fracture patients. A multi-centre randomized trial. Maturitas. 2017;101:42-50.
19. Cramer JT, Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Hickson M, Zamboni M, Pereira SL, et al. Impacts of High-Protein Oral Nutritional Supplements Among Malnourished Men and Women with Sarcopenia: A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Controlled Trial. Journal of the American Medical Directors Association. 2016;17(11):1044-55.
20. Berton L, Bano G, Carraro S, Veronese N, Pizzato S, Bolzetta F, et al. Effect of Oral Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate (HMB) Supplementation on Physical Performance in Healthy Old Women Over 65 Years: An Open Label Randomized Controlled Trial. PloS one. 2015;10(11):e0141757.
21. Wilson JM, Grant SC, Lee SR, Masad IS, Park YM, Henning PC, et al. Beta-hydroxy-beta-methyl-butyrate blunts negative age-related changes in body composition, functionality and myofiber dimensions in rats. Journal of the International Society of Sports Nutrition. 2012;9(1):18.
22. Stout JR, Smith-Ryan AE, Fukuda DH, Kendall KL, Moon JR, Hoffman JR, et al. Effect of calcium beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (CaHMB) with and without resistance training in men and women 65+ yrs: a randomized, double-blind pilot trial. Experimental gerontology. 2013;48(11):1303-10.
23. Engelen M, Deutz NEP. Is beta-hydroxy beta-methylbutyrate an effective anabolic agent to improve outcome in older diseased populations? Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2018;21(3):207-13.

# KONUŞMA METİNLERİ

## IMMUNONUTRITION PRODUCTS

### İBRAHİM İLERİ

DIVISION OF GERIATRIC MEDICINE, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, GAZI UNIVERSITY  
FACULTY OF MEDICINE, ANKARA, TURKEY

#### Introduction

The systemic inflammatory response, which occurs as a result of surgery, trauma or infection, may exert high metabolic demands upon patients and lead to a depletion of essential nutrient stores. Pro-inflammatory cytokines orchestrate the host response to injury and infection and are crucial for normal immune responses. However, the high levels of inflammation induced by pro-inflammatory cytokine production may exert an immunosuppressive effect. Malnourished patients have reduced immune function. Immunonutrition can be defined as modulation of either the activity of the immune system, or modulation of the consequences of activation of the immune system, by nutrients or specific food items fed in amounts above those normally encountered in the diet [1]. Immunonutrients are nutrients, which have an effect on the immune system. These immunonutrients are glutamine, arginine, polyunsaturated fatty acids (omega-3), nucleotides, taurine, vitamins A, E and C, beta-carotene and trace elements such as zinc and selenium. Their combination in the nutritional formula is called immunonutrition (IN). IN in the nutritional solution containing a, usually high protein, high energy mixture supplemented with specific nutrients which are, mostly u-3 (n 3) fatty acids, glutamine, sulphur containing amino acids, anti-oxidants, arginine and nucleotides. [2]. Agreement is still lacking about the value of the individual substrates for specific patient populations, but it has long been accepted that there are 3 primary targets for these metabolic-modulating nutrient substrates: 1) mucosal barrier function, 2) cellular defense function, and 3) local or systemic inflammation [3].

The u-3 fatty acids, have anti-inflammatory actions, which will help to reverse immunosuppression by down-regulating eicosanoid production. Recommended for high-risk surgical/surgical intensive care unit (ICU) patients only until alternative intravenous fat emulsion (IVFE) is widely available. Deliver as part of the enteral nutrition (EN) support regimen that includes arginine. Currently not recommended in acute respiratory distress syndrome (ARDS)/acute lung injury (ALI) or general medical ICU patients. Currently recommended in conditions of excessive inflammation with poor resolution [3,4].

Glutamine is an important nutrient for rapidly dividing cells, such as those of the immune system and helps to improve gut barrier function. Glutamine also enhances glutathione production thereby improving anti-oxidant status. Enteral delivery as part of nutrition support regimen in traumatic brain injury and perioperative patients in the surgical ICU. No recommendation for parenteral glutamine [3,4].

Arginine stimulates nitric oxide synthesis, and growth hormone production. It therefore has an anabolic effect, and also increases T helper cell numbers. Best practice is to deliver with fish oils as part of EN regimen in surgical ICU patients. Currently not recommended for medical ICU patients, e.g., ARDS/ALI, sepsis [3,4].

Sulphur amino acids enhance antioxidant status by maintaining concentrations of glutathione, one of the key antioxidants in the body [4].

Nucleotides currently have a less well defined role, but it is suspected that they have important effects upon T cell function. Recommended to be included with IM delivery to surgical ICU patients [3,4].

# KONUŞMA METİNLERİ

## **Immunonutrition in Surgical Patients**

Studies of individual and combinations of components of immunonutrition have demonstrated some benefit but no effect on survival in surgical patients. Several meta-analyses have evaluated immunonutrition. Reductions in infectious complications and length of hospital stay have been found, but without an effect on mortality (48 trials). In a large review and meta-analysis of immunonutrition (including trials of glutamine, arginine, omega-3 fatty acids, RNA, and nucleotides), there was no effect on perioperative mortality associated with major abdominal surgery. Compared with control groups, immunonutrition reduced the risk of overall complications (odds ratio [OR] 0.79, 95% CI 0.66-0.94, 41 trials) and infectious complications (OR 0.58, 95% CI 0.51-0.66, 66 trials), and shortened hospital stay (mean difference -1.79 days, 95% CI -2.39 to -1.19, 52 trials) [5]. However, when excluding three trials judged by the authors to have a high or unclear risk of bias, these effects were no longer seen. The authors of these meta-analyses have noted methodological flaws in the individual studies. It is worth noting that surgical patients at the highest risk for postoperative complications have been excluded from the majority of studies on immunonutrition. Thus, until higher-quality data demonstrating unequivocal benefit are available, immunonutrition cannot be recommended as a routine addition to nutritional supplementation in surgical patients.

## **Immunonutrition in Cancer Patients**

Few publications have researched the benefits and efficacy of immunonutrition in patients receiving radio and chemotherapy (RCT). Kemen et al. and Sorensen et al. investigated the effect of nutritional support enhanced with  $\omega$ -3 fatty acids, ribonucleic acids and arginine in gastrointestinal and head and neck cancer patients [6,7]. After 10 days of treatment an increase of T lymphocytes and their subtypes was reported. An observational study published in 2012 analyzed the changes of inflammatory parameters in 31 head and neck cancer patients with IN before and during concomitant RCT [8]. The effects of oral supplementation consisting of  $\omega$ -3 fatty acids, ribonucleic acids, amino acids, antioxidants and vitamins on acute toxicities and biological markers were investigated. Oral supplementation was administered for 5 days before each cycle of chemotherapy. Biological samples to measure inflammatory and oxidative stress parameters (a group of 12 cytokines, inflammatory proteins and growth factors) were collected at baseline, 5 days after the onset of oral supplementation and before the last cycle of chemotherapy. During RCT, no significant changes of inflammatory markers were reported. The severe acute mucositis registered was low. The authors concluded that nutritional support could improve both severe acute mucositis rate and the inflammatory state. In 2014, Vasson et al. investigated the effect of IN consisting of a diet enriched with  $\omega$ -3 fatty acids, arginine and nucleotides on nutritional status and functional capacity (Karnovsky index or WHO Performance status) in head and neck or esophageal cancer patients undergoing RCT [9]. Thirty-seven patients were randomized in a double-blind clinical trial. Five days before the onset of RCT and until the end of the treatment (5-7 weeks), the patients received either isoenergetic standard enteral nutrition (13 patients) or immunomodulating enteral nutrition (15 patients). Anthropometric data, blood test results and nutritional assessment, were analyzed. A significant gain in total body weight and a higher plasma antioxidant capacity were observed in the immunonutrition group. The authors concluded that immunonutrition could improve the functional capacity and nutritional status in esophageal and head and neck cancer patients undergoing RCT. ESPEN recommendations include IN support in the perio-perative gastrointestinal period, regardless of the nutritional status [10]. In many cancer patients, at the beginning of antineoplastic treatment it is not easy to confirm that patients are well-nourished. Several times body mass index is in range and there is no documented weight loss. However, patients during this complex treatment process, remain under risk conditions and a pre-caquexia or muscle mass loss is a threat. Cancer patients survive a long time under inflammatory conditions and malnutrition is a risk in all therapeutic periods. Body composition should be assessed to make decisions. Immunonutrition, as a specialized nutritional support, may modulate this inflammatory situation and, indirectly, may prevent the pre-caquexia or the mal-nourished status. Omega-3 fatty acid would have an important role in that regard [10,11].

## **Immunonutrition in Critical Ill Patients**

While early meta-analyses suggested outcome benefits of decreased infection, hospital LOS, and days on mechanical ventilation with the use of enteral IM formulas in a general ICU setting (both medical and surgical) [12,13].

# KONUŞMA METİNLERİ

Heyland et al. showed only a reduction in hospital LOS (WMD = -0.47, 95% CI -0.93--0.01, P = 0.047) and only in an medical ICU (MICU) [14]. As outlined in the recently published Society of Critical Care Medicine (SCCM)/American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Guidelines [15], a meta-analysis including 20 RCTs carefully selected by the Guidelines committee suggested that adding pharmac nutrients to the enteral formula may be of benefit to the critically ill hyperdynamic surgical patient. The largest compilation of evidence to date is by Mazaki et al. who report a large meta-analysis of 74 trials including 7574 surgical patients, demonstrating a significant decrease in overall complications including infections, anastomotic leaks, sepsis, and even mortality [16]. However, the data available in the MICU population did not support any recommendation for routine use to impact the outcomes of mortality, infectious complications, or hospital LOS [15]. As we described above, the research data for specific medical populations, such as patients with ARDS [17], ALI [18] or sepsis [19], also reveal no benefit from current formulations of IM. Based on the heterogeneity of the populations studied and the inconsistency in the outcomes, the Guidelines committee felt that no recommendation for IM support in the MICU patient was warranted [15].

A fundamental consideration in the ICU is to first decide if the patient is a candidate for an immune-modulating enteral formulation (supplemented with arginine, EPA, DHA, glutamine, and nucleic acids) [20]. A clinician should ask, what are the indications for IM and what are the goals of therapy? It is possible that immunonutrients such as glutamine, arginine,  $\omega$ -3 FA, and RNA nucleotides can play a supportive role in immune defense mechanisms, inflammatory response, intestinal barrier function, and tissue oxygenation. It is also possible that we won't know conclusively until precision medicine approaches are integrated into clinical trials to quickly translate omics-based discoveries from bench to bedside.

## **Immunonutrition in Burn Patients**

The use of immune-modulating supplements or formulas holds particular appeal for patients with the profound hypermetabolic response and immune suppression that are associated with severe burns. However, there is insufficient evidence to support the use of commercially available immune-enhancing formulas, and the only agent with any supporting evidence to date is glutamine [21,22].

ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) has made no recommendation regarding supplementation with alpha-3 fatty acids, arginine, or nucleotides for burned patients due to insufficient data but recommends that glutamine be added to standard formulas [21]. The Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) guidelines include consideration of the addition of enteral glutamine to an enteral feeding regimen in burn patients while managed in the intensive care unit [23,24].

Glutamine supplementation is beneficial in the nutritional support of burn patients [21,23,25]. A meta-analysis of four randomized trials that included 155 patients with moderate-to-severe burns found that patients receiving glutamine supplementation were significantly less likely to develop a gram-negative bacteremia compared with patients not receiving the supplementation (odds ratio [OR] 0.27, 95% CI 0.08-0.92, p = 0.04) [25]. In addition, patients receiving glutamine supplementation also had significantly lower in-hospital mortality rates (OR 0.13, 95% CI 0.03-0.51, p = 0.004).

Other trials have shown that enteral glutamine supplementation decreases infectious complications, shortens length of hospital stay, and reduces mortality rates following burn injury [21,23]. For example, a clinical trial randomly assigned 40 patients sustaining 50 to 80 percent total body surface area (TBSA) burns to a glutamine-enriched enteral nutrition (0.35 grams Gln/kg body weight/day) or the standard enteral formulation, within 24 hours of burn injury [26]. In the group receiving glutamine-enriched enteral nutrition, plasma glutamine levels were normalized compared to the persistently low levels in the standard formulation diet group. Compared to the standard formula group, the glutamine-enriched group had a significantly shorter length of hospital stay (67 versus 73 days) and greater percent wound healing at day 30 postburn (86 versus 72 percent). Endotoxin levels, which were initially elevated in both groups, decreased significantly in the glutamine-enriched group.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Conclusion

Malnutrition and impaired immune function are common features of hospitalized patients and adversely influence recovery from injury and surgery. The administration of nutrients that have nutritive and pharmacological effects (immunonutrition) can counteract these adverse situations and improve patient outcome.

## REFERENCES

1. Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. *Proc Nutr Soc* 2001;60:389
2. C.Mariette. Immunonutrition. *Journal of Visceral Surgery*. Volume 152, Supplement 1, August 2015, Pages S14-S17
3. Suchner U, Kuhn KS, Fürst P. The scientific basis of immunonutrition. (Clinical Nutrition and Metabolism Group Symposium on 'Nutrition in the severely-injured patient'). *Proc Nutr Soc*. 2000;59:553-563.
4. Robert F. Grimble. Basics in clinical nutrition: Immunonutrition – Nutrients which influence immunity: Effect and mechanism of action. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 4 (2009) e10–e13
5. Probst P, Ohmann S, Klaiber U, et al. Meta-analysis of immunonutrition in major abdominal surgery. *Br J Surg* 2017; 104:1594.
6. M. Kemen, M. Senkal, H.H. Homann, A. Mumme, A.K. Dauphin, J. Baier, et al. Early postoperative enteral nutrition with arginine-omega-3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: an immunologic evaluation of *Impact Crit Care Med*, 23 (4) (1995), pp. 652-659
7. D. Sorensen, M. McCarthy, B. Baumgartner, S. Demars. Perioperative immunonutrition in head and neck cancer. *Laryngoscope*, 119 (7) (2009), pp. 1358-1364
8. C. Machon, S. Thezenas, A.M. Dupuy, E. Assenat, F. Michel, E. Mas, et al. Immunonutrition before and during radiochemotherapy: improvement of inflammatory parameters in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*, 20 (12) (2012), pp. 3129-3135
9. M.P. Vasson, J. Talvas, O. Perche, A.F. Dillies, P. Bachmann, D. Pezet, et al. Immunonutrition improves functional capacities in head and neck and esophageal cancer patients undergoing radiochemotherapy: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*, 33 (2) (2014), pp. 204-210
10. J. Arends, P. Bachmann, V. Baracos, N. Barthelemy, H. Bertz, F. Bozzetti, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* (6, 2016) pii: S0261-5614(16)30181-9
11. J. Glatzle, M.S. Kasperek, M.H. Mueller, F. Binder, T. Meile, M.E. Kreis, et al. Enteral immunonutrition during sepsis prevents pulmonary dysfunction in a rat model. *J Gastrointest Surg*, 11 (6) (2007), pp. 719-724
12. Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al. Early enteral supplementation with key pharmac nutrients improves sequential organ failure assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med*. 2008; 36( 1): 131- 144.
13. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg*. 1999; 229( 4): 467- 477.
14. Heyland D, Novak F, Drover J, et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA*. 2001; 286: 944- 953.
15. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40( 2): 159- 211.
16. Mazaki T, Ishii Y, Murai I. Immunoenhancing enteral and parenteral nutrition for gastrointestinal surgery: a multiple treatments meta-analysis. *Ann Surg*. 2015; 261: 662- 669.
17. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA*. 2011;306(14):1574-1581.
18. Li C, Bo L, Liu W, et al. Enteral immunomodulatory diet (omega-3 fatty acid,  $\gamma$ -linolenic acid and antioxidant supplementation) for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: an updated systematic review



# KONUŞMA METİNLERİ

and meta-analysis. *Nutrients*. 2015;7(7):5572-5585.

19. Grau-Carmona T, Moran-Garcia V, Garcia-de-Lorenzo A, et al. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr*. 2011;30:578-584.
20. Kudsk KA, Moore FA. Consensus recommendations from the US summit on immune-enhancing enteral therapy. *JPEN J Parenter Ent Nutr*. 2001;25(Suppl.):S61.
21. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25:210.
22. Tan HB, Danilla S, Murray A, et al. Immunonutrition as an adjuvant therapy for burns. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD007174.
23. Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Crit Care Med* 2009; 37:1757.
24. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33:277.
25. Lin JJ, Chung XJ, Yang CY, Lau HL. A meta-analysis of trials using the intention to treat principle for glutamine supplementation in critically ill patients with burn. *Burns* 2013; 39:565.
26. Zhou YP, Jiang ZM, Sun YH, et al. The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:241.

# KONUŞMA METİNLERİ

## USE OF MORPHINE IN THE TREATMENT OF DYSPNEA IN END-STAGE PATIENTS

FUNDA SEÇİK ARKIN

İSTANBUL YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**Dyspnea** is a feeling of discomfort that the individual becomes aware of the difficulty in breathing. It is a subjective perception described in different ways such as air hunger, choking sensation, chest tightness, difficulty breathing, and chest tension.

In the 1999 consensus statement, American Thoracic Society described dyspnea as “a subjective experience of breathing discomfort that consists of qualitatively distinct sensations that vary in intensity,”. The experience derives from interactions among multiple physiological, psychological, social, and environmental factors, and may induce secondary physiological and behavioral responses. Dyspnea seemingly results from a mismatch of respiratory motor activity and incoming afferent activity, including information from chemo-, vagal, mechano-, pulmonary stretch, and muscle receptors.

**Chronic dyspnea** is a difficulty in breathing, usually lasting more than four to eight weeks.

**Refractory dyspnea**, despite optimal treatment of the underlying condition, is a continuing difficulty in breathing with rest or minimal activity. It is mostly associated with anxiety, fear, panic and depression. Incidence increases in the last 3 months before death. It is common in progressive diseases such as advanced stage COPD (56-98%), heart failure (88%), cancer (77%), end stage renal disease (11% - 82%) and neuromuscular diseases.

Opioids have long been the basis of pharmacological treatment for chronic / refractory dyspnea. Exogenous opioids (eg morphine and hydromorphone) work by mimicking the body's endogenous opioids (eg  $\beta$ -endorphins, enkephalins and dynorphins). Opioids are thought to bind to three major receptors ( $\mu$ ,  $\delta$  and  $\kappa$ ), both centrally and peripherally. The number of these receptors and subtype receptors varies among individuals depending on their genetic structure.

### The mechanism of action of opioids in the treatment of dyspnea

- Suppression of central drive
- Reducing oxygen consumption during exercise and rest
- Alter and decrease central perception of dyspnea with sedative effect
- Pulmonary vasodilatation - lowering pulmonary artery pressure and improving cardiac function
- Suppression of respiratory response to hypoxia and hypercapnia
- Reduction of pain-induced dyspnoea with analgesic effect
- Decreased anxiety related to dyspnea

The first randomized controlled trial of the efficacy of opioids in the treatment of dyspnea was conducted in 1981 by Woodcock et al. It showed that dyspnea during treadmill exercise was reduced by 20% using dihydrocodine (1 mg / kg) in 12 patients with COPD and normal arterial

# KONUŞMA METİNLERİ

blood gases. A number of subsequent studies and systematic reviews have evaluated various short- and long-term release opioids in the treatment of dyspnea. They have shown significant reduction in breathlessness with the use of opioids in advanced disease.

Pharmacogenetic research reveals wide variations in opioid pharmacokinetics that affect patient response to the drug and dose and the occurrence of adverse effects. Clinically, this means the dose must be individualized according to the patient. Therefore, the patient's history of opioid use, comorbidities (COPD, chronic liver disease, renal failure) should be questioned. The basic principle of opioid use is to offer/recommend a low dose of an opioid to a patient who experiences refractory dyspnea and to then titrate the dose based on his/her response. The goal is to use the lowest effective dose to relieve breathing difficulty.

The most widely studied opioid in the treatment of dyspnea is morphine. Morphine, like  $\beta$ -endorphins, preferably acts by binding to the  $\mu$  receptor. It is recommended as a first line pharmacological treatment in refractory dyspnea. It is one of the basic drug in palliative care practice. Oral (po), subcutaneous (sc), intravenous (iv) forms may be used.

Morphine should be started at low doses with short dosing intervals and first provided on an as-needed basis. Oral immediate release (IR) or normal release preparations may be used for titration, then a continuous preparation may be initiated. Morphine is available sublingual formulations, which allow rapid administration regardless of a patient's level of weakness or swallowing ability because of the small volumes needed per dose. Intravenous form is the fastest onset of action.

In Canada and in the UK are usually started on oral IR morphine. IR morphine has an onset of action of approximately 30 min and duration of approximately 4 h. The American Thoracic Society recommended that starting with an initial dose of 5–10 mg of short-acting morphine can be used to treat "moderate-to-severe pain or dyspnea. Once a stable dose of IR or short-acting opioid has been achieved, it is appropriate to switch to a sustained-release preparation at a comparable daily dose. An other approach is to start with a 20 mg oral sustained-release morphine. Long acting or sustained-release opioids have an onset of approximately 3–4 h and duration of approximately 8–12 h. NCCN palliative care guideline, updated in 2019, recommended that starting with an initial dose of 2.5-10 mg orally morphine or 1-3 mg iv morphine and repeated at 2-hour intervals . A 25% dose increase is done in patients who have previously used morphine for pain or shortness of breath. In the case of acute progressive dyspnea and opioid tolerance, aggressive titration may be required.

Studies have shown that morphine is safe and moderately effective in low doses (oral morphine <30 mg / day) in advanced COPD, interstitial lung disease, and end-stage cancer patients. Randomized controlled trials in heart failure and pulmonary hypertension are relatively few.

## **Morphine-containing drugs found in our country:**

M-Eslon capsule 10mg, 30mg, 60mg, 100mg

Morphia tablets 15 mg, 30 mg

Morphine Hydrochloride ampoule 0.01 g / 1 ml, 0.02 mg / 1 ml

Morphine HCL 0.01 g, 0.02 g

The role of nebulized morphine in the management of refractory dyspnea has also been studied. The mechanism by which these agents may act is currently unclear but it has been proposed that there may be a direct local effect on peripheral neural receptors in small airways. However, on the whole, the majority of studies are small and the results inconsistent. There is not adequate evidence to support the use of nebulized morphine in the treatment of refractory breathlessness and its use is not recommended.

# KONUŞMA METİNLERİ

In general, physicians were reluctant to use morphine because of fear of death from respiratory depression. However, the data showed that this effect was greatly exaggerated. In different prospective, but nonrandomized studies, found significant decreases in the intensity of dyspnea and respiratory rate with initial opioid treatment in patients receiving palliative care, but no evidence of respiratory depression. Of the 11 studies providing information on arterial blood gas or oxygen saturation, only one study reported a decrease in oxygen after opioid administration, but PaCO<sub>2</sub> did not exceed 40 mm Hg. A prospective cohort study involving 725 patients receiving hospice care did not show any significant association between opioid dose and survival.

Other adverse effects with opioids include constipation, confusion, drowsiness, hallucinations, nausea / vomiting, urinary stiffness, sweating, itching.

Innovations in medical technology and advances in health have led to a reduction in sudden deaths in developed countries, an increase in the number of patients with a significant burden of disease and / or functional impairment, and life expectancy increases day by day. As individuals continue to live longer, the number of "end-stage" patients will increase. Palliative interventions for patients with advanced diseases have the potential to reduce the suffering caused by breathlessness. The goal of palliative interventions in "end-stage" disease is to decrease symptoms, and improve functional status and QOL. Many pharmacological and non-pharmacological treatments are available to alleviate dyspnea and improve the quality of life of patients. Unfortunately, exaggerated fears and legal concerns, mainly due to lack of knowledge of the benefits and risks of opioid use, lead to a loss of opportunity to improve quality of life in end stage-patients. The prevention of dyspnea and any disturbing symptoms is a human right.

## **References:**

1. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(1):321-40
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Palliative Care. Version 2.2019 - February 8, 2019
3. M. Kloke M et al; on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines . Ann Oncol. 2015; 26 (5): 169-173
4. Mori M et al. Palliative care physicians' practice in the titration of parenteral opioids for dyspnea in terminally-ill cancer patients: A nationwide survey. J Pain Symptom Manage. 2019; 58(1):e2-e5.
5. Weinberg R et al. Management of Chronic Dyspnea #376. Journal of Palliative Medicine, 2019; 22 (7): 858-860
6. Mahler DA. Opioids for refractory dyspnea. Expert Rev. Respir. Med.2013; 7(2): 123-135
7. Albert RH. End-of-Life Care: Managing Common Symptoms. Am Fam Physician. 2017 ;95(6):356-361.

# KONUŞMA METİNLERİ

## ÇOCUKLARDA GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI VE TEDAVİSİ

**BİROL ÖZTÜRK**

ZİLE 2 NOLU SAĞLIK OCAĞI, TOKAT

Gastroözofageal reflü (GÖR) regurgitasyon/kusma ile birlikte veya olmaksızın mide içeriğinin özofagusa retrograt geçişini tanımlamaktadır (1). Özellikle infantlarda aralıklı olarak fizyolojik anlamda reflü epizotları görülebilir. Eğer mideden özofagus veya orofarenkse oluşan reflü semptom veya komplikasyon oluşturuyorsa buna Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) denilmektedir (2).

Gastroözofageal reflü 2 ayın altındaki infantların %50'sinde, 3-4 ay arası infantların %60-70'inde, 1 yaşın altındaki infantların ise %5'inde görülmektedir (3). Fizyolojik reflünün nedenleri:

- alt özofagus sfinkterin immatür olması
- özofagus peristalsizin azalmış olması
- mide boşalım süresinin uzun olması
- yoğun sıvı ağırlıklı beslenme

olarak sıralanabilir.

Bir yaşın üzerindeki çocuklarda GÖRH insidansı ise 0.84/1000 olarak saptanmıştır (4). Gastroözofageal reflü hastalığı obez, nörolojik olarak etkilenmiş, konjenital kalp hastalığı olan, GİS anomalileriyle doğan, konjenital diaphragm hernisi olan ve koromozom anomalili çocuklarda daha sık gözlenmektedir (5). Ayrıca kistik fibröz ve intersitisyel akciğer hastalığı olanlarda sıklıkla GÖRH görülür. Yağlı ve asitli besinlerle beslenme, kafein, alkol, sigara içme, fazla yemek yeme, intraabdominal basıncı artıran etkenler, gastrik boşalmayı geciktiren etkenler, sırtüstü yatış, ilaçlar (kalsiyum kanal blokerleri, metilksantin türevleri, diazepamlar, theofilin) diğer risk oluşturan etmenlerdir (6).

### ÇOCUKLARDA GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI TEDAVİSİ

Çocuklarda özellikle fizyolojik durumlarda gastroözofageal reflünün tedaviye gereksinimi bulunmamaktadır. Sadece besin kıvamının artırılması, postür durumunun düzeltilmesi, hayat stiline değiştirilmesi ile çoğu olgunun tedavisi yürütülebilir.

#### Besin kıvamının artırılması:

Formla ile beslenen infantlarda formula kıvamının artırılması GÖR epizotlarını azaltıcı etki gösterecektir. Tahıllarla formulanın kıvamlaştırılması ve katı gıdalara geçilmesi hem reflüyü azaltmakta hem de alınan kaloriyi artırmaktadır. Bu amaçla ticari katılaştırıcı formulalar da mevcuttur. Ticari kıvartırıcı formulalar özellikle prematürelde ve nörolojik olarak etkilenmiş çocuklarda GÖRH için etkili bir tedavi yöntemidir. Prematür bebeklerde daha sık ve küçük porsiyonlar halinde beslenme yöntemi sıklıkla tercih edilmektedir (7). Kıvam artırıcı formulalarla beslenmenin postural terapiye daha üstün olduğu ve kilo alımını artırıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (8).

#### Postural terapi:

İnfantların beslendikten sonra 20-30 dakika süreyle dik pozisyonda tutulması regurgitasyon epizotlarını azaltmaktadır. Ancak başın yukarıda tutulması, yan veya yüzüstü yatırılması GÖR'nün azaltılması için önerilmemektedir. Zira bu yaklaşımlar infantlarda ani bebek ölüm riskini artırmaktadır.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Yaşam stil değişiklikleri:

Anne sütü alan bebeklerin formula ile beslenenlere göre daha az GÖR epizotları yaşadığı bilindiğinden; anne sütü ile beslenme her zaman önerilmektedir. Inek sütü alerjisi olan infantlarda GÖRH daha sık gözlenmesi de bu öneriyi destekler niteliktedir. Bu nedenle ESPGHAN ve NASPGHAN kıvam artırıcı beslenme ve postural tedaviye yanıt vermeyen GÖRH'lı çocuklarda 2-4 haftalık ileri hidrolize veya aminoasit formula ile deneme önermektedir (9). Anne sütü ile beslenenlerde ise annenin inek sütü ve ürünlerinden fakir diyet yapması önerilmektedir.

Kilolu çocuklarda GÖRH açısından kilo verilmesi önerilmelidir. Diğer yaklaşımlar fazla beslenmenin önlenmesi, aktif ve/veya pasif sigara maruziyetinden kaçınılması, alkol alımının yasaklanması, gece yatmadan hemen önce beslenilmemesi ve GÖR epizotlarını artıran gıdalardan kaçınılması önerilir. Yağlı ve baharatlı gıdalar gastrik boşalma zamanını uzattığı için kaçınılmalıdır. Kafeinli içecekler, çikolata, naneli atıştırmaıkar alt özofageal sfinkter basıncını azalttığı için, diyetten çıkarılmalıdır (10).

## GÖRH'nda FARMAKOTERAPİ

Çocuklarda komplikasyonsuz GÖR durumlarında tedaviye gereksinim yoktur, zamanla epizotların düzeldiği görülür. Bu nedenle GÖRH'ı olan çocuklarda eğer konservatif yöntemler (kıvam artırıcı, postural yaklaşımlar ve yam stili değişikliği) yeterli gelmiyorsa farmakoterapi düşünülmelidir. B amaçla H2 blokerlar ve proton pompa inhibitörlerinin çocuklarda kullanımı güvenli ve etkili farmakoterapi ajanlarıdır. Bu ilaçların özellikle GÖRH'a bağlı reflü özofajitindeki etkileri çok önemlidir.

## H2 Reseptör Antagonistleri:

Gastroözofageal reflü hastalığı tedavisinde kullanılan H2 reseptör antagonistleri cimetidine (30-40 mg/kg/gün 4 doza bölünerek), ranitidine 5-10 mg/kg/gün 2-3 doza bölünerek), famotidine (1 mg/kg/gün 2 doza bölünerek) ve nizatidine (10-20 mg/kg/gün 2 doza bölünerek) şeklinde sıralanabilir. Bu ajanlar etkilerini, gastrik parietal hücrelerinde bulunan histamin ve H2 reseptörlerini kompetitif inhibisyonuna sebep olarak, gastrik asit sekresyonunu azaltarak gösterirler (11). Ayrıca H2 antagonistleri pepsini ve gastrik asit volümünü azaltırlar. Ancak şu bilinmelidir ki bu ajanların gastroözofageal reflü sıklığına etkis yoktur. Proton pompa inhibitörlerine kıyaslandığında etkileri daha azdır. Etki etme süreleri daha hızlıdır. Uzun dönem kullanımlarında (14 gün) tolerans geliştirebilirler. Ayrıca hipoklorhidri etkisi gösterirler. Hipoklorhidri etkisinin bakteriyel kolonizasyona yol açacağı unutulmamalıdır. Özellikle toplumdan kazanılmış pnömoni ve enterik enfeksiyonları yatkınlığı (Clostridium difficile) artırabildiği gösterilmiştir (12).

H2 reseptör antagonistlerin en yaygın yan etkileri halsizlik, baş dönmesi, başağrısı, karın ağrısı ve ishaldir. Cimetidin sitokrom P450 ink serotonin reuptake inhibitörleri SSRİ), theofilin, cisapride ve warfarin gibi ilaçların beraber alındığında kan düzeylerini artırabilir. Buna e olarak cimetidin antiadrogenik etkisi nedeniyle, kronik kullanımında jinekomasti yapabileceği gösterilmiştir.

## Proton Pompa İnhibitörleri:

Gastroözofageal reflü hastalığı tedavisinde kullanılan proton pompa inhibitörleri omeprazol (3-5 kg'lık infantlarda 2.5 mg/gün; 5-10 kg'lık infantlarda 5 mg/gün; >10 kg'lık infantlarda 10 mg/gün; çocuklarda 1 mg/kg/gün ), esomeprazol (3-5 kg'lık infantlarda 2.5 mg/gün; 5-10 kg'lık infantlarda 5 mg/gün; >10 kg'lık infantlarda 10 mg/gün; çocuklarda 1 mg/kg/gün), lansoprazole (infantlarda ve çocuklarda 1 mg/kg/gün. Maksimum 15 mg/gün), dexlansoprazole (çocuklarda 30 mg/gün), pantoprazole (15-40 kg'lık çocuklarda 20 mg/gün, >40kg'lık çocuklarda 40 mg/gün), rabeprazole (20 mg/gün) şeklinde sıralanabilir. Gnel olarak proton pompa inhibitörleri günde bir kez yemekten 30 dakika önce alınmalıdır. Ancak bazı çocuklar en uygun gastrik asit supresyonunu sağlamak için günde 2 doza ihtiyaç duyarlar. İnfant ve küçük çocukların metabolik aktiviteleri yüksek olduğu için kilogram başına daha yüksek proton pompa inhibitörlerine ihtiyaç duyarlar.

Proton pompa inhibitörleri gastrik parietal hcre membranındaki H-K-ATPase pompasını inhibe ederek gastrik asit sekresyonunu baskırlar. H2 antagonistlerine benzer olarak bu ilaçlar da GÖR sıklıklarına etki etmezler. Bu ilaçlar, dispepsiyi azaltır, asite maruz kalan özofagus hasarını geçirir ve özofajiti iyileştirir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Proton pompa inhibitörlerinin etkisi H<sub>2</sub> antagonistlere göre daha yüksektir. Bu ilaçlar güvenli ve iyi tolere edilirler. Gastroözofageal reflü hastalığına bağlı özofajitlerde tercih edilmesi gereken ilk ilaçlardır. Bu ilaçlara tolerans gelişimi söz konusu değildir. En sık yan etkileri, halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, döküntü, mide bulantısı, karın ağrısı, ishal veya konstipasyondur. Ayrıca hipoklorhidriye neden oldukları için, gastrik bakteriyel kolonizasyonuna, toplumdaki edinilmiş pnömoniye ve enterik enfeksiyonlarına (*Cltridium Difficile*) yol açabilirler.

## Antiasitler:

Alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat ve magnezyum hidroksit gibi antiasitler çocuklarda GÖRH'nin tedavisinde kullanılmazlar. Sadece bazı çocuklarda göğüs veya mide ağrısı gibi semptomların palyatif tedavisinde yerleri vardır. Antiasitler gastrik asiti nötralize ederler, bu nedenle de GÖRH'na bağlı hasarlanmış özofagus mukozasını asit maruziyetinden koruyabilirler.

Antiasitlerin kronik kullanımında hipofosfatemik rikets, milk-alkali sendromu, alüminyum toksisitesine (osteopeni, nörotoksiste, mikrositik anemi) yol açabilirler. Bu nedenlerden dolayı antiasitlerin kronik kullanımı önerilmemektedir.

## Prokinetik ilaçlar:

Gastroözofageal reflü hastalığı tedavisinde kullanılan prokinetik ilaçlar; metoklopramide (0.1-0.3 mg/kg/doz), cisapride (0.8-1 mg/kg/doz, günde 3-4 dozda), domperidon (0.3-0.6 mg/kg/doz, günde 3 doz), ve baklofen (0.5-1.5 mg/kg/gün) şeklinde sıralanabilir. Bu ilaçlar gastrik boşalımı artırarak teorik olarak GÖRH'nda etki gösterirler. Ancak yapılan geniş cohort çalışmalarında prokinetik ilaçların GÖRH'nda etkisi tartışmalı olarak gösterilmiştir (13). Ayrıca bu ilaçların baş dönmesi, huzursuzluk, ekstrapramidal yan etkiler, prolaktinemi, galaktore, ventriküler aritmi (cisapride), QT uzaması (cisapride) etkileri nedeniyle GÖRH'nda kullanımına dikkat gösterilmelidir.

## Yüzey Barrier Ajanları:

Yüzey barrier ajanları GÖRH'na bağlı özofagus mukozası hasarının üzerinde fiziksel bir barrier oluştururlar. Bu amaçla kullanılan Sodyum aljinat, deniz yosunundan elde edilen bir polisakkarit olup GÖRH'nda sıklıkla kullanılır. Ayrıca midede bulunan asit varlığında, sodyum aljinat midede visköz bir jel oluşturarak gıdalarla birlikte midede yoğunlaşır ve reflüyü engeller. Bu ilacın GÖRH'na etkisi, asit baskılayıcılara (H<sub>2</sub> antiasitler ve proton pompa inhibitörleri) göre daha azdır. Bu etkili sonuçlarına rağmen, ESPGHAN ve NASPGHAN sodyum aljinatları, GÖRH'nin kronik tedavisinde önermemektedir (1).

Sukralfat, gastrik asit varlığında jel formuna geçerek etki eden sukroz-sulfat-alüminyum bileşkesidir. Sukralfat, özofagus mukozasına ulaştığında, özofagusu gastrik asit maruziyetinden korurlar. Halsizlik, baş ağrısı ve konstipasyon gibi yan etkileri vardır. Ancak kısa etki süreleri olması, düşük etkileri ve alüminyum toksisitesi nedeniyle GÖRH'nda kullanımı kısıtlıdır.

## KAYNAKLAR

1. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2018;66(3):516–554
2. Chawla S, Seth D, Mahajan P, Kamat D. Gastroesophageal reflux disorder: a review for primary care providers. *Clin Pediatr.*2006;45(1):7–13.
3. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(6):569–572. PubMed PMID: 9193240
4. Ruigómez A, Wallander MA, Lundborg P, Johansson S, Rodriguez LA. Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents in primary care. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(2):139–146
5. Arcos-Machancoses JV, Ruiz Hernández C, Martín de Carpi J, Pinillos Pisón S. A systematic review with meta-analysis of the prevalence of gastroesophageal reflux in congenital diaphragmatic hernia pediatric survivors.

# KONUŞMA METİNLERİ

Dis Esophagus. 2018;31(6).

6. Blanco FC, Davenport KP, Kane TD. Pediatric gastroesophageal reflux disease. Surg Clin North Am. 2012;92(3):541–558, viii.
7. Papachrisanthou MM, Davis RL. Clinical practice guidelines for the management of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease: birth to 1 year of age. J Pediatr Health Care. 2015;29(6):558–564.
8. Chao HC, Vandenplas Y. Effect of cereal-thickened formula and upright positioning on regurgitation, gastric emptying, and weight gain in infants with regurgitation. Nutrition. 2007;23(1):23–28.
9. Lightdale JR, Gremse DA; Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. Pediatrics. 2013;131(5):e1684–e1695.
10. Forbes D. Mewling and puking: infantile gastroesophageal reflux in the 21st century. J Paediatr Child Health. 2013;49(4):259–263.
11. El-Mahdy MA, Mansoor FA, Jadcherla SR. Pharmacological management of gastroesophageal reflux disease in infants: current opinions. Curr Opin Pharmacol. 2017;37:112–117.
12. Adams DJ, Eberly MD, Rajnik M, Nylund CM. Risk factors for community-associated Clostridium difficile infection in children. J Pediatr. 2017;186:105–109
13. Tolia V, Calhoun J, Kuhns L, Kauffman RE. Randomized, prospective double-blind trial of metoclopramide and placebo for gastroesophageal reflux in infants. J Pediatr. 1989;115(1):141–145.



# KONUŞMA METİNLERİ

## MULTİPL SKLEROZDA ORAL TEDAVİLER

### MUSTAFA AÇIKGÖZ

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Multipl skleroz (MS) inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. İlk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır (1). Hastalık sıklıkla genç yetişkinlerde ortaya çıkar. Prevalansı coğrafi özelliklere bağlı olarak 100.000 de 2 ile 200 arasında değişmektedir. MS kronik bir hastalıktır. Bir bölümü ataklarla seyrederken bir bölümü ilerleyici olarak seyreder. Ekstremitelerde güçsüzlük, duysal belirtiler, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı gibi görsel belirtiler, dizartri, bellek-konsantrasyon-dikkat bozukluğu gibi kognitif yakınmalar sık görülen belirtilerdir. Buna karşılık hareket bozuklukları, epileptik nöbet, baş ağrısı, demans düzeyinde kognitif yıkım, kortikal belirtiler ve işitme kaybı seyrek görülen belirti ve bulgulardır (2).

MS alt tipleri son olarak 2013 yılında Lublin ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bunlar; klinik izole sendrom (KİS), relapsing (ataklı) MS ve progresif (ilerleyici) MS'tir. Atak; inflamatuvar ve demiyelinizan nedenlerden kaynaklanan, yeni bulguların ortaya çıktığı veya daha önce var olan bulguların arttığı, en az 24 saat süren yeni nörolojik bulguların saptandığı dönem olarak tanımlanır. KİS, Lublin sınıflaması ile MS fenotipleri arasına sokulmuştur. KİS: İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu ve daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde klinik bulgu vererek ortaya çıkan, manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG) MS'i düşündüren semptomatik ya da asemptomatik (sessiz) lezyonların gözlenebildiği, inflamatuvar demiyelinizan ilk nörolojik tablodur. Ataklarla seyreden MS (relapsing MS, relapsing remitting MS, RRMS): Atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri mevcuttur. Ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez. Eğer hasta atak geçiriyor veya MRG'lerinde progresyon gözleniyor ise aktif relapsing MS, aksi halde non-aktif relapsing MS olarak isimlendirilir. Progresif seyreden MS: Hastalık seyri sırasında özürüllüğün artmaya devam ettiği alt tiptir. Relapsing MS seyri ardından atak sayısının azaldığı ancak düzelmenin de az olduğu, özürüllüğün giderek arttığı sekonder progresif dönem gözlenebilir veya başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşmesi gözlenebilir. Progresif MS ise aktif-progresif, aktif-nonprogresif, nonaktif-progresif ve nonaktif-nonprogresif olmak üzere dört alt gruba ayrılmıştır. Radyolojik izole sendrom (RİS) bu sınıflamada MS fenotipi olarak belirlenmemiştir (3).

Hastalığın tanısı için lezyonların ve klinik tablonun zamanda ve mekanda yayılımının gösterilmesi ile klinik ve radyolojik olarak tabloya neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanması gerekmektedir. İlk kez 1965 yılında Schumacher paneli ile kesin MS tanı kriterleri belirlenmiştir (4). O günden günümüze dek gelişen tanı yöntemleri ile birlikte birçok tanı kriteri uygulamaya konulmuştur. Son olarak 2017 yılında revize edilmiş McDonald kriterleri yayınlanmıştır. Zamanda veya mekanda yayılımın klinik olarak karşılanmadığı durumlarda radyolojik olarak karşılanmasının hedef alındığı bu kriterlerde zamanda yayılım yoksa bunun yerine beyin omurilik sıvısı testlerinin pozitifliğinin onun yerine kabul edilebileceği bildirilmiştir. Zamanda yayılım klinik olarak hastanın birden fazla atak geçirmiş olması anlamındadır. Radyolojik olarak ise çekilen yeni MRG'de eski MRG'ye göre yeni T2 lezyonu veya kontrast tutan plak saptanması veya çekilen tek MRG'de kontrast tutan ve tutmayan plakların aynı MRG'de gözlenmesidir. Mekanda yayılım ise klinik olarak hastada birden fazla lezyonun objektif klinik kanıtın bulunması iken radyolojik olarak kortikal-jukstakortikal, periventriküler, infratentoriyel ve spinal bölgelerden en az ikisinde en az birer plak olması anlamındadır (5).

# KONUŞMA METİNLERİ

Hastalığın tedavisi üç ana başlık altında incelenmektedir. Bunlar; 1)Atak tedavisi 2)Semptomların tedavisi 3) Hastalık modifiye edici tedavi

1)Atak tedavisi: MS'te her atak tedavi edilmeyebilir. Genellikle hastada fonksiyonel kayıplara yol açan ve günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek derecede orta şiddetli veya hastaneye yatırılmayı gerektirecek ağırlıktaki ataklar tedavi edilmelidir. Ayrıca hastaya rahatsızlık veren sensoriyel belirtilerde de atak tedavisi uygulanabilir. En sık tercih edilen ajan intravenöz metilprednizolon (İVMP)'dur. Yaygın olarak 1 gr/gün, 3-10 gün süre ile uygulanır. Kortikosteroidlerin yan etkileri konusunda dikkatli olunmalıdır. Atak tedavisinde diğer seçenek adrenokortikotropik hormon (ACTH)'dur. Klinik çalışmalar ACTH'nin MS atak tedavisinde etkili olduğunu ancak intravenöz metilprednizolonun antienflamatuvar etkisinin ACTH'den daha güçlü olduğunu göstermiştir (2). Kortikosteroidlere yanıt vermeyen ağır ataklarda plazmaferez uygulanabilir. MS ataklarının tedavisinde IVIG kullanımının etkinliğine yönelik kanıta dayalı veri yoktur (2).

2)Semptomların tedavisi: Hastalarda karşılaşılan en sık semptomlar yorgunluk, unutkanlık, idrar sorunları, spastisite, paroksizmal ağrılar (Lhermitte belirtisi, trigeminal nevralji gibi) ve depresyon ve anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklardır. Bu semptomlara yönelik uygun tanı ve tedavi yaklaşımı için gerekli ise ilgili branşların da görüşleri alınmalı ve en kısa sürede müdahale edilmelidir. Burada amaç; hastanın günlük yaşam kalitesini artırmak ve özür lülüğünün ilerlemesini engellemektir.

3)Hastalık modifiye edici tedaviler: İlk terapötik ilaç olan interferon (IFN) B-1B'nin 1993 yılında kullanıma girmesinden bu yana, yeni ilaçların geliştirilmesi için çalışmalar aralıksız devam etmektedir. Birinci basamakta interferonlar ve glatiramer asetat gibi enjekte edilebilir tedavilerin yaygın olarak kullanılmasına rağmen, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, grip benzeri semptomlar ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma gibi istenmeyen durumlar tedaviye bağlılığı zaman zaman sınırlamaktadır. Bununla birlikte bu tedaviler yıllık atak oranını sadece yaklaşık %30 oranında azaltmaktadır. Yetersiz etki ve enjeksiyon tedavilerine uyumda zorluk gibi durumlar MS'te yeni tedavi girişimlerini artırmış ve parenteral yolla kullanılan bazı tedavi seçeneklerinin yanında oral olarak kullanılan ilaçlar da kullanıma girmiştir (6). Birinci basamakta kullanılan IFN B-1B (subkutan), IFN B-1A (subkutan ve intramuskuler), glatiramer asetat (subkutan) tedavilerinin yanına, oral formlar olarak, Eylül 2012'de onaylanan Teriflunamid ve Mart 2013'te onaylanan Dimetil Fumarat eklenmiştir. Eylül 2010'da onayı alınan Fingolimod bazı ülkelerde birinci basamak tedavide yerini alırken ülkemizde şu anda ikinci basamak tedaviler arasında yer bulmuştur. Yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda sağlık bakanlığı onamı alınarak yeni tanı konulmuş hastalara başlanabilmektedir. Bunların dışında diğer oral tedaviler Temmuz 2018'te onaylanan Kladribin ve Mart 2019'da onaylanan Siponimoddur. Bu tedaviler de ikinci basamakta yer almaktadır ve henüz ülkemizde kullanıma girmemiştir. Ayrıca Natalizumab, Ritüksimab, Ocrelizumab ve Alemtuzumab gibi monoklonal antikorlar da ikinci ve üçüncü basamak tedavide kullanılmaktadır. Hastalık modifiye edici tedavileri özetleyecek olursak;

## A. Birinci basamak tedaviler:

1. IFN B-1B, 250 mcg, subkutan, günde 1
2. IFN B-1A, 22 ve 44 mg, subkutan, haftada 3 gün
3. IFN B-1A, 30 mg, intramuskuler, haftada 1 gün
4. Glatiramer asetat, 40 mg, subkutan, haftada 3 gün
5. Teriflunamid, 14 mg, oral tablet, günde 1
6. Dimetil Fumarat, 240 mg, oral tablet, günde 2

## B. İkinci basamak tedaviler:

1. Fingolimod, 0,5 mg, oral kapsül, günde 1
2. Natalizumab, 300 mg, flakon, intravenöz, ayda 1
3. Ocrelizumab, 300 mg, flakon, başlangıçta 15 gün ara ile iki kez 300 mg, ardından 6 ay ara ile 600 mg, intravenöz
4. Ritüksimab, başlangıçta 15 gün ara ile 1000mg, ardından 6 aya ara ile 1000mg, intravenöz
5. Kladribin, 3,5 mg/kg/2 yıl kümülatif doz, oral
6. Siponimod, 2 mg, tablet, günde 1

# KONUŞMA METİNLERİ

C. Üçüncü basamak tedaviler;

1. Alemtuzumab, 12 mg flakon, ilk yıl 5 gün, günde bir, ikinci yıl 3 gün, günde bir, intravenöz
2. Otolog kök hücre transplantasyonu

Ocrelizumab relapsing MS ve progresif MS üzerine etkilidir. Siponimod KİS, relapsing MS ve sekonder progresif MS üzerine etkilidir. Diğer ilaçların etkisi KİS ve relapsing MS üzerinedir. Klinik kesin MS tanısı alan relapsing MS hastaları veya MS dönüşüm riski yüksek olan KİS hastalarına en erken dönemde hastalık modifiye edici tedavilerden birinin başlanması önerilmektedir. Öncelikle birinci basamak tedavilerden başlanması gerekir. Eğer atak sıklığı, atak şiddeti, özürüllük progresyonu ve MR'daki lezyonlarda artış tedavinin yetersiz olduğunu düşündürüyorsa bir üst basamaktaki ilaçlar tercih edilebilir (7).

Enjekte edilebilir hastalık modifiye edici tedavilerde hastaların tedaviye devam etme oranı % 55-90 arasında değişmektedir. Bu oran birinci yılın sonunda %50'ye kadar düşmektedir (8). Tedavinin kesilmesinin en çok nedenleri ise yan etkiler ve ilaç etkisinde azlıktır (9). Bu sonuçlar ile, diğer parenteral tedavi gelişmelerinin yanında, son 9 yıl içinde 5 farklı oral tedavi seçeneği MS tedavisinde yerini almıştır. Bu ilaçların etki mekanizmaları, hastalık üzerine olumlu etkileri, kullanım şekilleri, endikasyonları, başlamadan önce, başlarken ve başladıktan sonra dikkat edilmesi gereken hususlar şu şekildedir;

## 1. Fingolimod:

Sfingosin-1 fosfat reseptör modülatörüdür. Lenfositlerin lenf nodundan çıkışını önler (10). Avrupa ilaç ajansı (EMA) tarafından 2011 yılında ikinci basamak tedavi ve aktif MS hastalarında başlangıç tedavi seçeneği olarak onaylanmıştır. İlk oral MS ilacıdır. 0,5 mg kapsül, günde bir defa, oral olarak kullanılmaktadır. Fingolimodun MS tedavisindeki etkinliği farklı çalışmalarda gösterilmiştir. TRANSFORMS çalışmasında oral fingolimod, IFN-β1a (30µg haftada bir) ile karşılaştırılmış, atak oranını IFN'a göre anlamlı derecede azalttığı ancak hastalık progresyonu üzerine anlamlı farklılıkları olmadığı görülmüştür. Fingolimod kullanan hastalarda beyin volümü kaybı plasebo ve IFN'a göre daha az olmuştur (11). FREEDOMS çalışmasında 0,5 mg fingolimodun plaseboya göre yıllık atak oranını %55 azalttığı, hastalık progresyonunu %26,6 oranında yavaşlattığı gösterilmiştir (12).

FREEDOMS-II çalışmasında fingolimod ile plasebo karşılaştırılmış ve 0,5 mg fingolimodun yıllık atak oranını plaseboya göre %48 oranında azalttığı gösterilmiştir. Özürüllük progresyonunda ise anlamlı fark izlenmemiştir (13). Fingolimod kullanan hastalarda herpes enfeksiyonu, cilt kanserleri, karaciğer fonksiyon testi yüksekliği ve maküler ödem görülme riski artmıştır (11,12). Bu hastalara tedavi öncesi varisella antikör tayini yapılması ve gerekli ise aşı yapılması önerilmektedir. Sfingozin-1 fosfat reseptörü kardiyovasküler sistem de dahil olmak üzere birçok dokuda bulunmaktadır. Fingolimod atriyal miyositler üzerine sfingozin-1 fosfat 1 ve 3 reseptörleri ile etki eder ve ilk doz bradikardisine sebep olur. Nadir olarak 1. ve 2. derece atrioventriküler bloklara sebep olabilir (11,12). İlk doz ilaç alımı sırasında 6 saatlik yakın klinik takip ve kardiyak monitorizasyon önerilmektedir. Fingolimod verilen hastaların % 0,6-1'inde ilk doz uygulamasında bradikardi veya 1-2.° AV blok geliştiği görülmüştür (14). Fingolimod kullanan hastalarda kan lenfosit sayısındaki düşme belirli aralıklarla takip edilmeli, 200hc/ml'nin altına düşen değerlerde tedaviye ara verilmelidir. Maküler ödem tedavinin başlangıç dönemlerinde (3.-4. aylar) görülebilen nadir (%0,4) bir yan etkidir. Tedavi kesildikten sonra düzelme gösterir (11,12). Fingolimod kullananlarda Mayıs 2017 itibarıyla Natalizumab ilişkisi 13, Natalizumab ilişkili 17 progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakası bildirilmiştir (15). Şubat 2015 itibarıyla 151 bazal hücreli cilt kansinomu vakası bildirilmiştir (16). Hayvan çalışmalarında fingolimodun teratojen etkisi görülmüştür. Bu nedenle hastalara fingolimod kullanımı sırasında hamile kalmamaları ve gebelik öncesi 3 aylık arınma dönemi uygulamaları önerilir (17).

## 2. Teriflunamid:

Primidin sentez yolunda anahtar enzim olan dihidro-orotat dehidrojenaz enzimini inhibe eder. Leflunomid aktif metabolitidir. 1998 yılından buyana anti -romatizmal olarak kullanılmaktadır (18). Aktive lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek immunmodulator etki gösterir (19). FDA tarafından 2012 yılında onaylanmıştır ve RRMS'te birinci basamak tedavi olarak yer almaktadır. RRMS'li hastalarda teriflunomidle plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada (TEMSo) yıllık relaps oranı ve özürüllük progresyonu değerlendirilmiştir. Yıllık relaps oranlarında, plaseboya kıyasla 14mg/

# KONUŞMA METİNLERİ

gün Teriflunomid grubunda %31,5 gibi bir azalma tespit edilmiştir ( $p < 0.001$ ). Ayrıca bu çalışmada MR sonuçlarında pozitif etkiler elde edilmiştir (20). Bir başka çalışmada (TOWER) Teriflunamid yine plasebo ile karşılaştırılmış ve yıllık atak oranında %36,3 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (21). Bu iki çalışmada beyin atrofisini önleme açısından plasebo alan hastalar ile Teriflunamid alanlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (20,21). TENERE çalışmasında Teriflunamid relapsing MS hastalarında IFN  $\beta$ -1A 44 mg subkutan ile karşılaştırılmış, yıllık atak oranında ve ilk kötüleşmeye kadar geçen sürede aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedaviye uyum konusunda Teriflunamid daha başarılı bulunmuştur (22). TOPIC çalışmasında ise klinik izole sendrom hastalarında Teriflunamid ile plasebo klinik kesin MS'e dönüşüm açısından karşılaştırılmış, Teriflunamid bu açıdan plaseboya göre %42,6 daha başarılı bulunmuştur. Ayrıca yeni atak veya yeni MR lezyonunu önleme konusunda 14 mg Teriflunamid plaseboya oranla %34,9 oranında daha başarılı bulunmuştur (23). Teriflunomidle tedavi edilen hastalarda en sık görülen yan etkiler diyare, bulantı, saç tellerinde incelleme ve hafif derecede karaciğer enzimlerinde yükselmedir. Teriflunamid ile bildirilen fırsatçı enfeksiyon veya malignensi yoktur (20,21). Teriflunamidin hayvan çalışmalarında teratojen etkisi görülmüştür. Tedavi verilen hastalar hamile kalmamaları konusunda uyarılmalıdır. İlaç kesilmesinden sonra arınma süresi yaklaşık 8 aydır. Bu süre kolestimamin kullanımı ile kısaltılabilir. Gebelik için güvenli plazma seviyesi  $< 0,02$  mg/L'dir (17). Hayvan çalışmalarının aksine Teriflunamid kullanan 83 gebe ve 22 erkek partner takip edilmiş, bu gebeliklerde şimdiye kadar anlamlı düzeyde yüksek oranda fetal anomali gözlenmemiştir (24).

### 3. Dimetil Fumarat:

İmmunmodulator ve nöroprotektif etkileri olan fumarik asit esteridir. Dimetil fumarat ve onun primer metaboliti olan monometilfumarat merkezi sinir sistemindeki oksidatif stres ilişkili nöronal ölümü ve miyelin hasarını önlemektedirler. Psöriasis tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır (25). DEFINE çalışmasında günde 2 defa, oral, 240 mg doz ilacın plaseboya göre yıllık atak oranını %53, hastalık progresyonu %38 azalttığı görülmüştür (26). CONFIRM çalışmasında ise glatiramer asetat ile karşılaştırılmış, ilacın yıllık atak oranını %44 oranında azalttığı gözlenirken (glatiramer asetat %29 oranında azaltmış), hastalık progresyonu açısından iki ilaç arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (27). Her iki çalışmada da ilacın MR aktivitesi üzerine anlamlı etkileri olduğu görülmüştür ancak beyin atrofisi üzerine etkisi ile ilgili bilgi verilmemiştir. En sık gözlenen yan etkiler yüzde kızarma, ishal, mide bulantısı ve karın ağrısıdır (26,27). Dimetil Fumarat kullanan hastalarda lenfosit sayısının uzun süreli ( $> 6$  ay) düşük ( $< 500$  hc/mm<sup>3</sup>) olması PML açısından riski artırmaktadır. Şimdiye kadar dimetil fumarata bağlı 5 PML vakası bildirilmiştir (28). Hayvan çalışmalarında teratojen etki gösteren dimetil fumarat gebelik döneminde kullanılmamalıdır (17).

### 4. Kladribin:

Sentetik pürin nükleozid analogu olan kladribin (2- kloro-2-deoksiadenozin), pürin nükleozid transporterları ile hücreye girer ve deoksitidin kinaz ile fosforile edilir. Kladribin bu şekilde lenfositlerde DNA sentezi ve onarımını engelleyerek uzun süren lenfopeniye yol açar. 3,5mg/kg kümülatif doz 2 yılda verilir. Doz ikiye bölünür, her bir yılda verilecek doz da ikiye bölünerek 2 haftada kürler şeklinde oral yolla verilir. Kladribinin 10 mg'lık tablet formu mevcuttur. Temmuz 2018'de FDA tarafından onaylanmıştır (29). RRMS'te oral hastalık modifiye edici ajanlar için tamamlanmış ilk faz 3 çalışma CLARITY çalışmasıdır. Bu çalışmada Kladribin plasebo ile karşılaştırılmış ve yıllık atak oranını %57 oranında azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca kladribin hem daha düşük progresyon oranına hem de aktif MR lezyonlarının sayısında azalmaya neden olmuştur. Bu çalışma ilk basamak hastalık modifiye edici ajanlara iyi yanıt vermeyen yüksek aktiviteli RRMS'li hastalarda kladribinin efektif olduğunu göstermiştir (30). ORACLE MS çalışmasında ise KİS hastalarında plasebo ile karşılaştırılmıştır. McDonald kriterlerine göre MS'e dönüşümü %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (31).

Kladribin kullanan hastaların %2-26'sında lenfopeni ( $< 500$ hc/mm<sup>3</sup>) gözlenmiştir. Şu ana kadar PML bildirilmemiştir. Herpes enfeksiyonu hastaların %2,3'ünde gözlenmiş, yaygın, ciddi enfeksiyon hiçbir hastada gözlenmemiştir. Kladribin kullanan hastalarda 4 kanser vakası, 1 miyom tespit edilmiştir (32). Gebelik kategorisi D'dir. Hem kadın hem erkek gebelik öncesi kladribinden arındırılmalıdır (33).

### 5. Siponimod:

Selektif olarak sfingosin-1-fosfat (S1P) reseptörleri olan S1P1 ve S1P5'i modüle eder. S1P1'in fonksiyonel antagonizması, lenfoid dokulardan lenfositlerin çıkışını azaltır ve periferik lenfositlerin santral sinir sistemine resirkülasyonunu

# KONUŞMA METİNLERİ

öner. Siponimod, kan beyin bariyerini kolayca geçer. Preklinik çalışmalardan elde edilen bulgular, sinaptik nöro-dejenerasyonu önleyebileceğini ve SSS’de remiyelinizasyonu teşvik edebileceğini göstermiştir (34). RRMS hastalarında yapılan faz 2 doz randomizasyonu çalışmalarında, Siponimodun 2 mg/gün dozu ile yıllık nöks oranını yaklaşık 2/3 oranında (35), kontrast tutan lezyon sayısını ise %44 ve %48 oranlarında azalttığı gösterilmiştir (35,36). Aktif sekonder progresif MS hastalarında plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada (EXPAND) ise siponimod kullananlarda yıllık atak oranı %55 daha az, ilk relaps süresi %46 oranında daha fazla idi. Özürlülük progresyonunda %26’lık risk azalması mevcuttu. Beyin volümündeki kayıp plaseboya göre %15 daha azdı. Kontrast tutan lezyon sayısı plaseboya göre %23, T2 lezyon hacmi plaseboya göre %35 daha azdı. En sık gözlenen yan etkiler baş ağrısı, hipertansiyon ve karaciğer enzimlerinde artış idi. Hastaların %1’inde ciddi lenfopeni, %2’sinde maküler ödem ve %4’ünde bradikardi saptandı (34).

Multipl sklerozda oral tedavilerin diğer tedavilere en büyük üstünlükleri tedavi uyumunun daha yüksek olması ve etkinliklerinin diğer birçok tedaviye göre daha fazla olmasıdır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada tedaviye uyumu etkileyen faktörler araştırılmış ve enjekte edilebilir ilaç kullanan hastaların %40.4’ünün ilaç tedavisine uyumsuz olduğu gözlenmiştir (37).

Fingolimod ile enjeksiyon tedavilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada etkinlik değerlendirilmesi için yapılan tedavi için gereken hasta sayısı Fingolimodda 1,96 iken enjeksiyon tedavilerinde 2,46 olarak hesaplanmıştır ( $p<0,0001$ ). Beyin atrofisi enjeksiyon tedavilerinde daha fazla gözlenmiştir. Kognitif fonksiyonlarda fark gözlenmezken hasta memnuniyetinin Fingolimodda daha fazla olduğu gözlenmiştir ( $p<0,0001$ ). Tedavide kalma oranı Fingolimodda %83.8 iken enjeksiyon tedavilerinde %54.1 olarak hesaplanmıştır (38).

Bir başka çalışmada son 5 yılda oral ve ikinci basamak tedavi kullanımının arttığı, sosyoekonomik durumu iyi olanlarda Teriflunamid ve Fingolimod kullanımının daha fazla olduğu (%19-44) gözlenmiştir (39).

Oral tedavileri karşılaştıran iki çalışma 2018 yılında İtalya’da yapılmıştır. Bunlardan birinde Dimetil fumarat ile Teriflunamid karşılaştırılmış, bu iki ilacı kullanan RRMS hastaları 12 ay boyunca izlenmiştir. NEDA-3’te başarılı olma oranları: dimetil fumaratta %80.3 ve teriflunamidde %77.2 olarak saptanmıştır ( $p=0,42$ ) (NEDA: No Evidence of Disease Activity. NEDA-3: hastada atak, özürlülük artışı ve MR aktivitesi olmaması). Dimetil fumaratta 4 (%1,9), Teriflunamidde 3 (%1,3) hastada ciddi yan etki gözlenmiştir. Yeni T2 lezyonu ve kontrast tutan lezyon açısından da anlamlı fark gözlenmemiştir (40). Diğer çalışmada ise Fingolimod ile Dimetil fumarat karşılaştırılmış ve bu iki ilacın NEDA-3 başarısı benzer bulunmuştur (41).

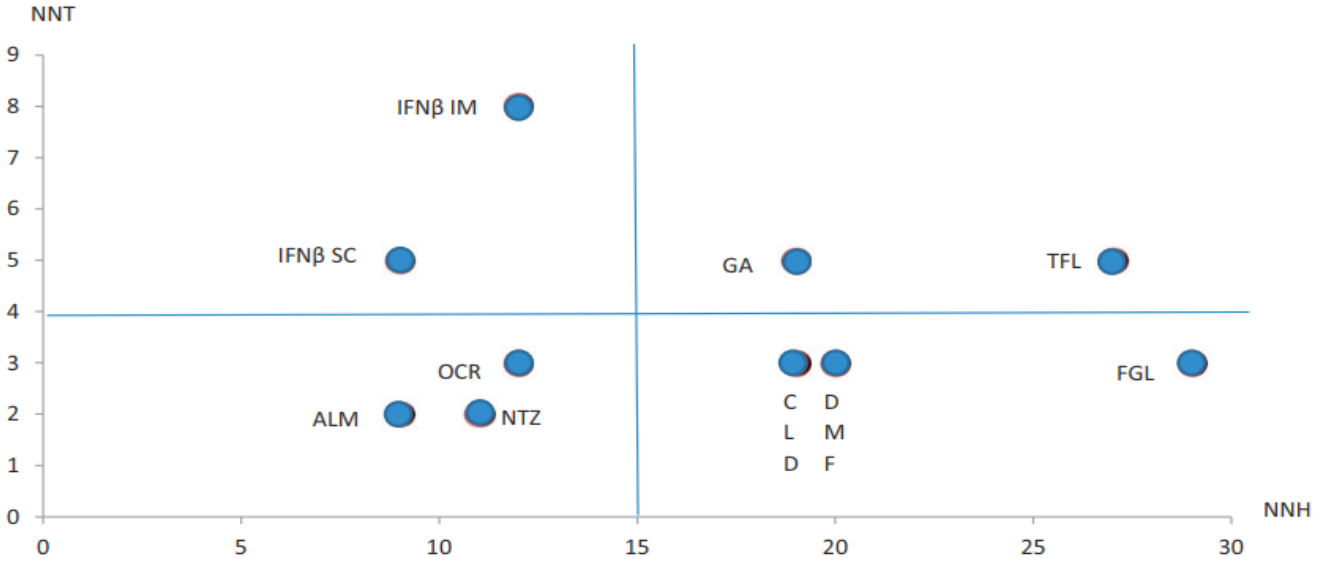
Fingolimod, Teriflunamid, Dimetil fumarat ve Kladribin yapılan pivotal çalışmaları referans alınarak etki açısından karşılaştırılmış. Yıllık atak oranı açısından Teriflunamid diğerlerine göre daha başarısız bulunmuş. Dizabilite progresyonunu durdurmada en başarılı Kladribin iken MRG aktivitesini azaltmada en etkili ilaç olarak Dimetil fumarat bulunmuş. NEDA’ya ulaşmada en başarılı Kladribin, beyin atrofisini engellemede en etkili Fingolimod olarak belirlenmiştir (42) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Fingolimod, Teriflunamid, Dimetil fumarat ve Kladribinin pivotal çalışmaları referans alınarak etki açısından karşılaştırılması

	Fingolimod	Teriflunamid	Dimetil Fumarat	Kladribin
Yıllık atak oranı (tedavi için gereken hasta sayısı)	3	5	3	3
Dizabilite progresyonunu durdurma (2 yıllık takipte 6 ay durdurma) (tedavi için gereken hasta sayısı)	17	23	15	11
Yeni T2 lezyonu oluşumunda rölatif risk azalması	%75	%67	%85	%73-77
Yeni Gadolinium tutan lezyon oluşumunda rölatif risk azalması	%82	%80	%90	%85-90
24 ay sonunda NEDA başarısı (tedavi için gereken hasta sayısı)	5	6	11	3
Beyin hacim kaybında rölatif risk azalması	%36	%25	%21	%19

# KONUŞMA METİNLERİ

Hastalık modifiye edici tedavilerin tedavi için gereken hasta sayıları (number needed to treat-NNT) ile yan etki için gereken hasta sayıları (number needed to harm-NNH) karşılaştırılmış, Alemtuzumab ve Natalizumab en etkili tedaviler olarak göze çarparken oral tedaviler olan Fingolimod, Kladrabin ve Dimetil fumaratın etkisi Ocrelizumab ile benzer oranda bulunmuştur. Yan etkiler karşılaştırıldığında en güvenli ilaçlar Fingolimod ve Teriflunamid olarak görülmüş ve bu ilaçları Kladrabin, Dimetil fumarat ve Glatiramer asetat izlemiştir (42) (Şekil 1).



**Şekil 1.** Hastalık modifiye edici ilaçların tedavi için gereken hasta sayıları (number needed to treat-NNT) ile yan etki için gereken hasta sayıları (number needed to harm-NNH). ALM, Alemtuzumab; CLD, Cladribine; DMF, Dimetil fumarat; FGL, Fingolimod; GA, Glatiramer asetat; IFNβ IM, interferon beta intramuskuler; IFNβ SC, interferon beta subkutan; NTZ, Natalizumab; OCR, Ocrelizumab; TFL, teriflunomid.

Sonuç olarak; uzun yıllardır kullanımda olan enjeksiyon tedavileri, etki ve yan etkileri konusunda oldukça bilindik olsa da yeni ortaya çıkan diğer parenteral ve oral tedaviler araştırmalara sıkça dahil edilmekte, gerçek yaşam verileri ortaya konulmakta ve yer yer enjeksiyon tedavilerinin yerini almaktadırlar. Hastaların MS tanısı aldıktan sonra 'iğne kullanıcısı olma' korkusu zamanla oral tedavilerle yenilmiş, hatta bazı hastalar sırf bu yüzden tedavi almak istemezken oral tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması ile tedavi konusunda ikna edilebilmiştir. Bu tedavileri naif hastaya başlarken yüksek etkinlik istemi varsa, enjeksiyon tedavilerine göre daha etkili olduğu bilinen Dimetil fumarat ve endikasyon dışı başvuru yapılarak Fingolimod tercihi ön plana çıkabilmektedir. Kuşkusuz MS hastalığı gençleri ve kadınları daha çok etkilemektedir ve bu durum gebelikte ilaç kullanımını daha önemli hale getirmekte, tedavi seçiminde ön plana çıkarmaktadır. Gebelikte rahatlıkla kullanılacak bir oral tedavi seçeneği henüz bulunmazken enjeksiyon tedavileri bu konuda güvenlik açısından yerlerini halen korumaktadırlar. MS hastalarına hastalık modifiye edici tedavi başlarken veya mevcut tedaviyi değiştirirken ilacın etkinliği ve güvenlik profili dışında hastanın uyumu, sosyokültürel düzeyi, yaşı, cinsiyeti, gebelik planı göz önüne alınıp hastalık aktivitesine göre hasta ile birlikte tedavi planı çizmek en uygun yöntem olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Bernard Zalc, One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain*. 2018 Dec; 141(12): 3482-3488
2. Multipl skleroz tanı ve tedavi kılavuzu 2018, S:9,49-54
3. FD Lublin et al, Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions, *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86
4. Schumacher GA et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1965;122:552-68
5. Thompson AJ et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*

# KONUŞMA METİNLERİ

2018; 17: 162-73

6. Kim W, Zandoná ME, Kim SH, Kim HJ. Oral Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *J Clin Neurol* 2015;11(1):9-19
7. Freedman MS et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2013 May;40(3):307-23
8. Halpern R, Agarwal S, Dembek C, et al. Comparison of adherence and persistence among multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: a retrospective administrative claims analysis. *Patient Prefer Adherence* 2011;5:73-84.
9. Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Mult Scler* 2012;18:932-46.
10. Brinkmann V, Davis MD, Heise CE et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem.* 2002; 277(24):21453-7
11. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-415.
12. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401
13. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:545- 556
14. Ziemssen T, Schwarz HJ, Fuchs A, et al. 36 month PANGAEA: a 5-year non-interventional study of safety, efficacy and pharmaco-economic data for fingolimod patients in daily clinical practice. *Neurology* 2015;84(Suppl):P3.251
15. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Comparison of efficacy and safety of oral agents for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:2193-207
16. EMA. New recommendations to minimise risks of the rare brain infection PML and a type of skin cancer with Gilenya. London, UK: EMA; 2015.
17. Lu E, Wang BW, Guimond C, et al. Safety of disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: current challenges and future considerations for effective pharmacovigilance. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(3):251-60.
18. Cherwinski HM, Byars N, Ballaron SJ, Nakano GM, Young JM, Ransom JT. Leflunomide interferes with pyrimidine nucleotide biosynthesis. *Inflamm Res.* 1995; 44(8):317-22.
19. Papadopoulou A, Kappos L, Sprenger T. Teriflunomide for oral therapy in multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2012; 5(6):617-28
20. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293-1303.
21. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014 Mar;13(3):247-56
22. Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014;20:705-716.
23. Miller A, Wolinsky J, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson T, et al. TOPIC main outcomes: efficacy and safety of once-daily oral teriflunomide in patients with clinically isolated syndrome. 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; 2013 Oct 2-5; Copenhagen, Denmark.
24. Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy Outcomes Following Maternal And Paternal Exposure To Teriflunomide During Treatment For Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *Neurol Ther* 2014;3:133-8
25. Fox RJ, Kita M, Cohan SL, et al. BG-12 (dimethyl fumarate): a review of mechanism of action, efficacy, and safety. *Curr Med Res Opin.* 2014 Feb;30(2):251-62.
26. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098-1107.

# KONUŞMA METİNLERİ

27. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-1097.
28. FDA Drug Safety Communication. FDA warns about case of rare brain infection PML with MS drug Tecfidera (dimethyl fumarate). Maryland, USA: FDA; 2014. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm424625.htm>. [Last accessed 30 November 2017].
29. Hartung HP, Aktas O, Kieseier B, Comi GC. Development of oral cladribine for the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2010; 257: 163-70.
30. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:416-426
31. Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol* 2014;13:257- 267.
32. Cook S, Vermersch P, Comi G, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRiBine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler* 2011;17:578-93
33. European Medicines Agency, Committee for Medical Products for Human Use. Withdrawal assessment report for Movectro. EMA; 2011. London, UK: EMA; 2011. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Application\\_withdrawal\\_assessment\\_report/2011/03/WC500104393.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2011/03/WC500104393.pdf) [Last accessed 30 November 2017]
34. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273
35. Kappos L, Li DK, Stüve O et al. Safety and Efficacy of Siponimod (BAF312) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Dose-Blinded, Randomized Extension of the Phase 2 BOLD Study. *JAMA Neurol*. 2016 Sep 1;73(9):1089-98
36. Selmaj K, Li DK, Hartung HP et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):756-67
37. Erbay Ö, Usta Yeşilbalkan Ö, Yüceyar A. Multiple Sklerozlu Hastalarda Hastalık Modifiye Edici İlaç Tedavisine Uyumu Etkileyen Faktörler. *DEUHFED* 2018, 11 (2), 164-172
38. Cree BAC, Arnold DL, Cascione M, Fox EJ, Williams IM, Meng X, Schofield L, Tenenbaum N. Phase IV study of retention on fingolimod versus injectable multiple sclerosis therapies: a randomized clinical trial. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 May 20;11
39. Setayeshgar S, Kingwell E, Zhu F, Zhang X, Zhang T, Marrie RA, Carruthers R, Tremlett H. Use of the new oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis in British Columbia, Canada: the first five-years. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Oct;25:57-60
40. D'Amico E, Zanghi A, Callari G et al. Comparable efficacy and safety of dimethyl fumarate and teriflunomide treatment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: an Italian real-world multicenter experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 Sep 10;11
41. Prosperini L et al. Fingolimod vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Neurology* 2018;0:1-9.
42. Deleu D, Mesraoua B, Canibaño B et al. Oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis in the Middle Eastern and North African (MENA) region: an overview. *Curr Med Res Opin*. 2019 Feb;35(2):249-260.



# KONUŞMA METİNLERİ

## KRONİK MİGREN TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLARDAN BİRİ OLAN –BOTİLİNUM TOKSİN A TEDAVİSİ

ŞÜKRAN YURTOĞULLARI

GAZİLER FİZİK TEDAVİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Kronik Migren hastanın 3 ay süresince, ayda 15 günden fazla baş ağrısının olması, bu ağrı özelliklerinin ayın en az 8 gününde migren tanı kriterlerini karşılaması ile tanı konan şiddetli baş ağrıları ile karakterize yaşam kalitesini ciddi ölçüde bozan yaygın nörolojik bir hastalıktır.

Ülkemizde 2012 yılında yapılan toplum tabanlı çok merkezli geniş bir epidemiyolojik çalışmaya göre migren ensik 20-50 yaş arasında görülmektedir ve prevalans oranı %16,4 olarak saptanmıştır. Bu migrenli bireylerin yaklaşık %10'u KM'lidir.

KM prevalansı farklı çalışmalarda %2-5.5 arasında değişmektedir. KM'nin epidemiyolojisi ile ilgili Amerikada yapılan kapsamlı bir araştırmada ise prevalans aralığı %2 olarak saptanmıştır.

Son yıllarda her alanda kullanımı artan BoNT/A, yapılan son çalışmalar ile de etkinliğini kronik migrende ispatlamıştır. Nöroloji kliniklerinde de uzun yıllardır Fokal Distoniler, Distoni olmayan istemsiz hareket bozuklukları, Spastisite, Otonom Sinir Sistemi bozuklukları gibi kullanımlardan sonra Kronik Migrende de kullanımı hızla yayılmaktadır.

KM hastalarında proflaktik olarak BoNT/A kullanımı 2010 yılında The United States Food and Drug Administration (FDA) tarafınca onaylanmıştır ve Amerikan Nöroloji Akademisi kılavuzlarında da etkili olduğu KM'li hastalara önerilmesi gerektiği belirtilmiştir. İngiltere Ulusal Sağlık ve Tedavi Enstitüsü (NICE) tarafıncada en az üç farmakolojik proflaktik tedaviye yanıtız KM'li hastalarda proflaktik olarak BoNT/A'yı önermektedir.

Botulinum nörotoksin (BoNT), Gram-pozitif bir anaerob bir bakteri olan Clostridium botulinum tarafınca üretilen bir protein kompleksidir. Yedi farklı serotipi olmasına karşın, sadece 2 tanesi klinik kullanımdadır. Etki mekanizması kas sinir kavşağında presinaptik sinir veziküllerinden asetilkolin salınımını inhibe eder ve bu şekilde doz bağımlı olarak geri dönüşlü kas paralizi oluşturur.

BoNT uygulanmasından 2 hafta sonra maksimum etkiye ulaşır ve etkisi aksonal filizlenme ile 4-6 ay sonra sona erer. Ancak ağrı üzerine olan etkisinin bu etkiyle açıklanması güçtür, BoNT'un nosiseptif liflerin periferik sensitizasyonu inhibe ettiği ve böylece santral sensitizasyonu azalttığı düşünülmektedir. Pekçok çalışmada BoNT/A'nın aktive olmuş duysal sinir terminallerinden salınan ve inflamatuvar ağrının önemli mediyatörlerinden olan substans P, glutamat A ve kalsitonin gen ilişkili peptid'i inhibe ettiği gösterilmiştir.

Bu inhibisyon ile nörojenik inflamasyon ve periferik sensitizasyonun önüne geçildiği düşünülmektedir. Bunun sonucunda periferden santral sinir sistemine ulaşan ağrı sinyalleri azalır. Böylelikle, BoNT/A, migren ve diğer ağrı durumlarında görülen santral sensitizasyonu dolaylı olarak bloke eder.

Kronik günlük baş ağrısının en sık nedeni olan kronik migren hasta yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen yaygın nörolojik bir hastalıktır. Hastalığın etkin tedavisi ile hem iş hem özel hayatındaki performansı artırılabilir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Bizde ağrı üzerine etkinliği kanıtlanmış olan BoNT/A'nın KM hastalarındaki yoğun ağrıdaki etkinliğini göstermeyi amaçladık ve bu çalışma ile kliniğimizde BoNT/A ile tedavi edilen kronik migren hastalarının tedavi yanıtlarını sunduk.

**Amaç :** Son yıllarda her alanda kullanımı artan Botulinum toksin A'nın (BoNT/A) yapılan son çalışmalarla etkinliğini kronik migrende de (KM) gösterilmiştir. Nöroloji kliniklerinde de uzun yıllardır Fokal Distoniler, Distoni olmayan istemsiz hareket bozuklukları, Spastisite, Otonom Sinir Sistemi bozuklukları gibi kullanımlardan sonra KM de kullanımı hızla yayılmaktadır. Bizde bu çalışmamız ile KM tanısıyla takip ettiğimiz BoNT/A uygulanan hastalarımızın tedavi yanıtlarını incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Kronik Migren tanılı, ülkemizdeki ruhsatlı tedavi seçeneklerini kullanmış olmasına rağmen yeterli yanıt alınamayan, 18-65 yaş arası ve ek nörolojik hastalığı olmayan 41 Kronik Migren (KM) hastası çalışmaya dahil edildi. BoNT/A tedavisi alan hastalar enjeksiyon öncesi ve tedavi sonrası bir, üçüncü ve altıncı aylarında tedavi öncesi ve sonrası analjezik kullanımı, atak sıklığı, VAS (Vizuel Analog Skala) ve MIDAS (Migren Özürlülük Değerlendirmesi) skorları ile birlikte değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların 36 (%87.8) kadın, 5 (%12.2) erkekti. Yaş ortalaması  $44.88 \pm 10.51$  olarak saptandı. Migren hastalık süresi ortalama  $88 \pm 10.2$  ay (66-114) idi. Hastaların 25 (%61)'inde birinci derece akrabalarında aile öyküsü varken 16 (%39) hastada yoktu. Hastaların 20 (%48.8)'inde aura varken 21(%51.2)'sinde aura yoktu. BoNT/A sonrası MIDAS ve VAS skorlarında anlamlı düşme saptandı ( $p < 0.001$ ).

**Sonuç:** KM'nin proflaktik tedavisinde etkin ve güvenilir bulunmuştur. Hastaların migrene bağlı özürlülüğünün azaldığı ve yaşam kalitesinin arttırdığı saptanmıştır. Tüm proflaksi tedavilerini alan KM'li uygun kriterli hastalarda BoNT/A deneyimli nöroloji uzmanlarınca uygulanacak güçlü bir tedavidir.

**Anahtar Kelimeler:** Baş ağrısı, Kronik Migren, Botulinum Toksin A

# KONUŞMA METİNLERİ

## ATRİAL FİBRİLASYON (AF)

### UĞUR TAŞKIN

MANİSA SALİHLİ DEVLET HASTANESİ KARDİYOLOJİ BÖLÜMÜ

AF, esasen atriyumlarda gerçekleşen ve ventriküllerde de düzensiz kasılmalara neden olan, karışık, hızlı ve düzensiz kasılmalarla kendini gösterir(2). Bu kasılmalara neden olan elektriksel uyarılar, anormal ve koordinasyonsuz olduğu için AF ortaya çıkar(1,2).

AF bazı hastalarda rahatsızlık veren semptomlara neden olsa da, aslında nadiren tek başına yaşamı tehdit edecek derecede ciddi bir durumdur(3). Bununla birlikte AF, sol ventrikül disfonksiyonu ve kardiyomiyopati dahil olmak üzere kalp hasarına yol açabilir ve daha önceden var olan kalp yetmezliğini kötüleştirebilir(3,8). Ayrıca AF hastalarında genellikle hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, yapısal kalp hastalığı (kalp kapak hastalığı gibi) ve kalp yetmezliği gibi komorbid durumlar da görülür.

AF'nin en önemli sonuçlarından biri de inme riskinde görülen artıştır.<sup>3</sup>

Aşağıda yer alan basamakları gözden geçirmek olayların genel akışının anlaşılabilmesi için önemlidir(1-3, 7, 10, 11).

- Kalbin kas liflerindeki elektriksel uyarılar atriyumlar ve ventriküllerin kasılmasına neden olur; bu elektriksel uyarılar AF'de olduğu gibi koordinasyonsuz bir şekilde gerçekleştiğinde, atriyumlarda, ventriküllerin de düzensiz ve genellikle hızlı kasılmalarına neden olan bozuk kasılmalara yol açar.
- Organize atriyal kasılmanın kaybı sol atriyumda, özellikle sol atriyal appendiks adı verilen bölgede kanın durgunlaşmasına yol açabilir.
- Kanın durgunlaşması (kan stazı) trombüs oluşumu riskini artırır,
- Buna ek olarak, AF yine trombüs oluşma riski yaratan hiperkoagülabilitateye neden olur.
- Trombüs embolize olup sol atriyumdan sol ventriküle geçebilir.
- Trombüs beyini besleyen bir artere embolize olduğu zaman beyindeki bir damara yerleşebilir.
- Bunun olası sonuçlarından biri iskemik inmedir.

Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 795,000 kişi yeni ya da rekürren inme atakları geçirmektedir(4). 2007 tarihli mevcut olan en yakın verilere göre, serebrovasküler hastalıklar (inmeyi de içeren bir kategori) Amerika Birleşik Devletleri'nde önde gelen üçüncü ölüm nedenidir(13). Genelde, iskemik inmeler en sık rastlanan inme tipidir ve AF tüm iskemik inmelerin yaklaşık %15-20'sinden sorumludur(4).

AF tedavisinin önemli aşamaları şunlardır(2,3):

- Hız ve ritim kontrolü, semptomların giderilmesini sağlayabilir ve kalbin hasar görmesini önleyebilir.
- Antikoagülan tedavi, tromboemboli ve inmeyi önlemeye yardımcı olur.

### Epidemiyoloji

AF klinik pratikte en sık rastlanan aritmidir(2). 2010 yılında yaklaşık 5.2 milyon Amerikalı'da AF olduğu tahmin edilmiştir(5). AF prevalansı yaşla birlikte artar.<sup>14</sup> ATRIA çalışmasında prevalans <55 yaşındakilerde %0,1 iken, ≥80 yaşındakilerde % 9,0'a çıkmıştır (ATRIA- Atriyal Fibrilasyonda Antikoagülasyon ve Risk Faktörleri çalışması; büyük ölçekli bir tedavi merkezinde ≥20 yaşındaki erişkinlerle yapılan kesitsel bir çalışma)(14). Yine tüm yaş gruplarında prevalans erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir(14,15).

# KONUŞMA METİNLERİ

Her ne kadar prevalans erkeklerde kadınlarda olduğundan daha fazla olsa da, yaşam boyu AF riski benzerlik gösterir. 1968 yılından 1999 yılına kadar izlenen Framingham Kalp Çalışması katılımcılarından elde edilen verilerle yapılan bir analiz 40 yaş ve üzerinde yaşam boyu riskin erkek ve kadınlarda yaklaşık dörtte bir oranında olduğunu göstermiştir(16). Bazı veriler AF'nin beyaz popülasyonlarda prevalansının, beyaz olmayan popülasyonlardan daha yüksek olduğuna işaret etmektedir (4).

AF Prevalansının Artması Beklenmektedir (15) . AF prevalansındaki artışı çeşitli faktörlerin artırdığı düşünülmektedir, bunlar arasında şunlar sayılabilir (2,9,14-16):

- Amerika Birleşik Devletleri'nde "baby boom" kuşağı yaşlanırken yaşlı insan oranının artması,
- Hipertansiyon, obezite, diyabet, kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü (MI) gibi risk faktörlerinin prevalansında artış,
- AF risk faktörü oluşturan kardiyovasküler hastalık bulunan olgularda sağkalımda görülen iyileşme,
- Hastaneye yatmadan EKG izlemi ve kalp pili ve defibrilatörler gibi kalıcı cihazlar dahil AF tespiti için kullanılan yöntemlerdeki gelişmeler.

## AF Risk Faktörleri

Framingham Kalp Çalışması'ndan elde edilen veriler aşağıdakileri risk faktörü olarak tanımlamıştır (18):

- Yaş
- Diyabet
- Sol ventrikül (LV) hipertrofisi
- Hipertansiyon
- Miyokard infarktüsü (MI)
- Konjestif kalp yetmezliği (KKY)
- Kalp kapak hastalığı

Bu risk faktörleriyle ilgili olarak dikkat edilmesi gereken konular şunlardır (9):

- Hipertansiyon genel popülasyonda yaygın olduğundan, diğer herhangi bir kardiyovasküler risk faktöründen sorumlu olduğu orandan daha fazla, AF'den sorumlu olduğu anlaşılmaktadır.
- AF bulunan erkeklerin yaklaşık %20'si ve kadınların %30'unda kalp kapak hastalığı vardır.
- AF bulunan erkek ve kadınların yaklaşık %25'inde kalp yetmezliği vardır.
- AF bulunan erkeklerin yaklaşık %26'sı ve kadınların %13'ünde MI vardır.
- Çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler obezitenin bir AF risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bunun nedeni büyük bir olasılıkla obezitenin sol atriyumun boyutunu artırabilmesi, ve bu şekilde de elektrik iletimini etkilemesidir (2,18).

AF oluşumunda inflamasyon da rol oynuyor olabilir; bu varsayım aşağıdaki faktörlerin bulunduğu insanlarda AF insidansında artış olduğunu gösteren verilere dayalıdır (9,19):

- Kalp ameliyatı,(%25-%40),
- Perikardit ve miyokardit,
- C-reaktif protein (CRP) gibi yükselmiş enflamasyon belirteçleri.

AF ayrıca hipertiroidizm, alkol tüketiminde artış, pulmoner emboli ve bazı metabolik bozukluklar gibi birtakım geri döndürülebilir hastalıklarla da bağlantılıdır (2). Bu olgularda, altta yatan rahatsızlığı başarılı bir şekilde tedavi etmek AF'yi ortadan kaldırabilir(2).

## AF Sınıflandırması

Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti (ACC), Amerikan Kalp Derneği (AHA), Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (ESC) ve Kalp Ritim Topluluğu (HRS) birlikte, AF sınıflandırma sistemini tanımlayan bir uygulama kılavuzu hazırlamıştır.

İlk tespit edilen atak semptomatik olabilir veya olmayabilir ya da kendiliğinden geçebilir (kendi kendine sonlanabilir), aslında daha önce tespit edilmemiş ataklar da olabilir. İki ya da daha fazla atak görüldüğünde, AF'ye rekürren (tekrarlayan) AF adı verilir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Rekürren aritmi (2):

- Spontan bir şekilde sonlanırsa, paroksizmal adı verilir.
- Yedi günden fazla sürüyorsa, persistan (ısrarcı) adı verilir.

İlk tespit edilen AF paroksizmal ya da persistan tipte olabilir (2).

AF olgularının yaklaşık %40'ı paroksizmal tiptedir (8).

AF uzun süre (örn. 1 yıldan fazla) devam ettiğinde ya da kardiyoversiyon adı verilen hastayı normal sinüs ritmine (NSR) döndürme girişim şansı olmadığında veya başarısızlığa uğradığında permanent (kalıcı) olarak sınıflandırılır (2).

Başka bir AF kategorisi de hipertansiyon dahil herhangi bir klinik ya da ekokardiyografik kardiyopulmoner (kalp akciğer) hastalık bulgusu olmayan 60 yaşından genç bireylerdeki AF'ye lone AF denir (2). Bu hastalarda özellikle başka bir AF risk faktörü yoksa tromboemboli ve ölüm riski düşüktür (2). Zaman içerisinde hastalar yaşlanma veya kardiyak anormallik gelişmesine bağlı olarak lone AF kategorisinden çıkabilir, bu durumda tromboemboli ve ölüm riskleri artacaktır (2).

## Klinik Tablo

AF'nin klinik görünümü hastalar arasında değişkenlik gösterir. Hastaların %10-%40'ında semptom yoktur (28,29). Bu hastalarda, AF tanısı poliklinikte rutin EKG muayenesi sırasında veya MI ya da inmeyle ilgili hastanede yatarken olduğu gibi tesadüfen konur (8).

Hastalarda semptomlar görüldüğünde, en sık rastlanan semptomlar çarpıntılar, dispne, baş dönmesi, göğüs ağrısı, epizodik veya halsizliğin artması, bitkinlik, anksiyete ve sık idrara çıkmadır (2,3,8). Bu semptomların altında yatan nedeninin anormal atriyal ve ventriküler kasılmaların neden olduğu kan dolaşımındaki anormallikler olduğu düşünülmektedir(3,26). AF semptomlarının bir çoğu kalbin ne kadar hızlı çarptığıyla ilişkilidir (2). Başlangıçta semptomları olan bazı hastalarda, özellikle yaşlılarda, aritmi kalıcı hal alırsa zaman içinde semptomlar yok olabilir (2).

Bazı hastalarda ise AF ilk olarak akut kalp yetmezliği, hemodinamik kollaps (çöküş) veya inme gibi acil bir durumla karşımıza gelebilir (2,26).

## Tanı

AF'nin temel tanısal süreci şöyledir (2):

- Anamnez alma ve fizik muayene, Tiroid, renal ve hepatik fonksiyon, sodyum (Na+), potasyum (K+) ve kalsiyum gibi elektrolitler için kan testi,
- 12-lead (derivasyon) EKG; bazı hastalarda Holter Monitörizasyonu gerekir,
- Transtorasik ekokardiyografi (TTE).

Anamnez alma ve fizik muayene: Hasta anamnezi, geri döndürebilme potansiyeli olan nedenler kadar kardiyovasküler risk faktörleri gibi AF'yi oluşturan nedenler üzerine odaklanır (26). Anamnez ayrıca aşağıdakiler açısından aritminin özelliklerini belirler (26):

- Semptomlar ve bunların süresi,
- Semptomların paroksizmal veya persistan olup olmadığı,
- İlk atak veya rekürren bir atak olup olmadığı.

Fizik muayenede elde edilen tipik bulgular arasında düzensiz nabız, a dalgası olmayan düzensiz jugüler venöz nabız atışı ve ilk kalp sesindeki değişimler bulunmaktadır (21,26).

Temel tetkikler arasında ayrıca tiroid, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler ve kalsiyum gibi temel kan testleri de yer alır (2,30).

EKG: AF'nin kesin tanısı AF'nin EKG'de en azından tek bir derivasyonda gösterilmesine dayanmaktadır (2,26). Normal EKG düzenli karakteristik bir dalga şekli gösterir. Dalgaların her biri elektriksel bir olayın ürünüdür; örneğin (1):

# KONUŞMA METİNLERİ

- P dalgaları atriyumlar kasılmadan önce atriyumlardakidepolarizasyonun sonucudur.
- QRS dalgaları ventriküller kasılmadan önce ventriküllerdeki depolarizasyonun sonucudur.

AF'deki EKG oldukça farklıdır. Özellikle atriyumlardaki düzensiz ve çoklu elektriksel aktiviteler nedeniyle AF EKG'sinde genellikle P dalgası yoktur, bunun yerine fibrilasyon dalgaları denilen çoklu ince dalgalar vardır(1,8). Atriyumlardan gelen düzensiz sinyaller ventrikülleri etkilediğinden, bir AF EKG'si düzensiz zamanlı QRS dalgalarını gösterir (1,8). Bu düzensiz QRS dalgaları fizik muayenede saptanabilen düzensiz kalp atışı/nabıza dönüşür.

Bazı hastalarda özellikle aritmi tipinin tanısını kesinleştirmek veya hız kontrolü değerlendirmesi yapmak için Holter monitorizasyonu ya da olay kaydı yapılır (2).

Olay kaydediciler semptomlar ortaya çıktığında hasta tarafından başlatılabilir veya EKG aritmi tespit ettiğinde başlatılabilir, bazıları da vücut içine yerleştirebilir (implantasyonla yerleştirilen lup kaydediciler); implantasyonla yerleştirilen olay kaydediciler ve kalp pilleri hastanın bir kayıt merkezine aktarma yapabileceği uzun süreli veri kaydı yapabilir (26,30).

TTE: Transtorasik ekokardiyografi (TTE) de AF'de standart tetkikin bir parçasıdır (2). Bir hekim muayehanesinde, klinikte ya da hastanede hatta hastanın yatağının başında yapılabilen bu invazif (girişimsel) olmayan teknikte yüksek frekanslı ses dalgaları yayan bir transdüser (dönüştürücü) hastanın göğsünde dolaştırılır(31). TTE (2):

- Kalp kapak hastalığı varlığını saptayabilir.
- Atriyumlar ve ventriküllerin boyutunu saptayabilir.
- Sol ventrikül boyutu ve fonksiyonunu (hem sistolik hem de diyastolik) değerlendirebilir.
- Pulmoner hipertansiyonu saptayabilir.
- Sol ventriküler hipertrofiyi saptayabilir.
- Düşük bir duyarlılığı olmasına rağmen sol atriyal trombüsü tespit edebilir ve genellikle transözofageal ekokardiyografi (TEE) gerekir.
- Perikardiyal hastalığı tespit eder.

## Tedavi

AF tedavisinde ilk adım hastanın hemodinamik stabilitesini değerlendirmektir. Bazı hastalarda semptom görülme-yeceği gibi AF, inme, akut kalp yetmezliği veya başka herhangi bir acil durum sırasında da tespit edilebilmektedir; bu tür durumlarda ilk önce hastanın durumunu stabil hale getirmek önemlidir (2,8).

AF tedavisinin genel hedefleri şunlardır (2,8):

- Yeniden normal bir kalp ritminin kazanılması (normal sinüs ritmi),
- Kalp hızının kontrol altına alınması,
- Tromboemboliyi önleyerek inme riskinin azaltılması.
- Kalp hızının ve/veya ritminin kontrol altına alınmasının amacı semptomları ve kalbe verilen hasarı azaltmaktır (3).

Kalp hızı ve ritim kontrolü stratejileri temelde AF'nin kendisini hedef alır. Ritim kontrol tedavisinde normal sinüs ritmi yeniden oluşturulup/korunurken, hız kontrol tedavisiyle hastalar AF'de kalmaya devam eder, ancak ventriküler atım hızları yavaşlar/kontrol altına alınır (2). Kalp hızı ile ritim kontrolü arasındaki ilk seçim başarılı olmazsa, alternatif bir strateji denenebilir (2).

İlk başlarda ritim kontrolü ile hastanın normal sinüs ritmine dönmesiyle hastanın durumunun hız kontrolüne göre daha iyi olabileceği düşünülüyordu (8). Ancak dönüm noktasını oluşturan AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) çalışması gibi birkaç çalışma, genç hastalar dışında farmakolojik hız kontrolü ile ritim kontrolü stratejileri arasında çeşitli önemli sonuçlarda istatistiksel açıdan farklılık olmadığını göstermiştir (2,8,32). Sonuç olarak, ritim kontrolünün hız kontrolüne üstün olduğu gösterilmediğinden AF'si bulunan çoğu yaşlı hastada (hastaların önemli bir kısmını oluşturlar) önerilen tedavi stratejisi hız kontrolü olmaktadır (2,33). Bir

# KONUŞMA METİNLERİ

çok hastada ritim kontrolünün hız kontrolüne göre avantajının olmamasının nedeni bir çok AAİ'nin (antiaritmik ilaçlar) toksisitesiyle ilgili olabilir (3).

Strateji olarak hız veya ritim kontrolünün seçilmesinden bağımsız olarak, bir çok hastada inmeyi önlemek için eş zamanlı antikoagülasyon tedavisi uygulamak gerekir(2).

## Hız Kontrolü

Daha önce belirtildiği gibi, bir çok hastada uygulanacak ilk stratejilerden biri hız kontrolüdür (8).

Ritm kontrolünde bile genellikle ilk aşama olarak kalp hızının kontrol altına alınması gerekir (2). Hedef kalp hızı kriterleri yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterse de, bunlar genellikle dinlenme anında 60 ila 80 vuru/dakika arası, orta seviyede bir egzersiz sırasında ise 90 ila 115 vuru/dakika arasındadır (2).

Hız kontrolünde kullanılan farmakolojik ajanlar beta-blokerler, DHP dışı kalsiyum kanalı blokerleri ve digoksin (3). Beta-blokerler genellikle ilk olarak tercih edilir, özellikle de beta blokerlerin de tedavisinde yer aldığı koroner arter hastalığı gibi komorbid hastalıkları olan olgularda kullanılır(8). Digoksinin beta-blokerlerden veya kalsiyum kanalı blokerlerinden daha az etkili olduğu, ancak bunlarla kullanıldığında sinerjistik etkisi olduğu düşünülmektedir (3). Sınıf III ajan amiodaron da AF ve kalp yetmezliği bulunan hastalarda bir seçenek oluşturur(2,3).

Hız aynı zamanda AV düğümünün ablasyonu yoluyla ve kalp pili takılarak da kontrol altına alınabilir (2).

## Ritim Kontrolü

Ritm kontrol stratejileri normal sinüs ritminin eski haline döndürülmesi veya korunmasını hedef alabilir ve antiaritmikler veya farmakolojik olmayan yöntemler kullanılabilir.

### Kardiyoversiyon

AF, aşağıdakilerden herhangi biri kullanılarak normal sinüs ritmine dönüştürülür:

- Doğru elektrik akımı: Oldukça etkilidir (%90), ancak sedasyon veya genel anestezi gerektirir.
- Farmakolojik: Bazı AAİ'lerde yüksek (yükleme) dozlar gerekir; anestezi gerektirmez, ancak elektriksel kardiyoversiyondan daha az etkilidir, AAİ toksisiteleri de bir faktör olabilir.

AF'nin altta yatan nedenini tedavi etmez, bu yüzden de birçok hastada AF'nin tekrarlaması beklenir.

Her iki kardiyoversiyon tipi de tromboemboli riskinde benzer bir artışa neden olur.

Süresi bilinmeyen veya >48 saatlik AF bulunan hastalarda kardiyoversiyondan 3 hafta önce ve 4 hafta sonra anti-koagülasyon önerilir.

Normal sinüs ritminin farmakolojik idamesi AF'nin tekrarlamasını önlemek için bir hastada normal sinüs ritmini devam ettirmek amacıyla AAİ'ler uygulanabilir.

AAİ seçimi hastanın komorbiditelerine dayalıdır, tedavi kılavuzlarında öneriler sunulmaktadır.

## Ablasyon

Antiaritmik ilaçlar ritm kontrolünde etkisizse, radyofrekans veya kriyoterapi yoluyla ektopik uyarı kaynağının ablasyonu yapılabilir. En sık rastlanan ektopik uyarı kaynağı pulmoner venlerdir. Ablasyon radyofrekans dalgaları (dokuyu ısıyla tahrip eder) yoluyla veya kriyoterapi (dokuyu dondurup yeniden ısıtarak tahrip eder) yoluyla yapılabilir; her iki durumda da, AV düğümüne ulaşabilmek için kalp kateterizasyonu kullanılır (8,36). Bu yaklaşımın kısıtlamaları arasında sürekli olarak antikoagülasyona gereksinim duyulması, AV senkron kaybı ve yaşam boyu bir kalp piline gereksinim duyulmasının yanısıra herhangi bir kalp kateterizasyon işlemiyle bağlantılı riskler bulunmaktadır(2).

# KONUŞMA METİNLERİ

## Cerrahi

Ablasyon prosedürleri etkili olmadığında Maze Prosedürü cerrahi bir seçenektir.

Hastaya kardiyopulmoner bypasstayken açık kalp cerrahisi yapılır. Kalpte yara dokusuna neden olan insizyonlar yapılır, bunlar SA düğümünden gelen uyarıları yönlendirir ve reentry devrelerin oluşmasını önler. İnsizyonlar yerine bir çok cerrah artık linear ablasyon kullanmaktadır.

## Antikoagülasyon

Hız kontrolü veya ritim kontrolünün kullanımından bağımsız olarak, birçok hastada ayrıca inme riskini azaltmak için antikoagülan tedavi uygulamak gerekir (2). Ancak, antikoagülan tedavi doğası gereği kanama komplikasyonları riskinde artışla bağlantılıdır (2,37). En ciddi kanama komplikasyonu intrakranial (kafa içi) kanamadır (İKK); İKK iskemik inmenin yarattığı kadar büyük ya da ondan daha fazla nörolojik sorunlar yaratabilir (37). Bu nedenle, antikoagülan tedavi tromboemboli riski taşıdığı düşünülen AF hastalarıyla sınırlıdır: antikoagülasyonun hedefi, kanama riskini anlamlı oranda artırmadan AF ile ilişkili tromboembolik komplikasyonların önlenmesidir (2).

Piyasada bulunan antikoagülanlar arasında yıllardan beri AF hastalarında inme tromboprofilaksisi için mevcut olan tek oral antikoagülan ajan varfarin (bir K vitamini antagonisti) ve antiplatelet ajan aspirindir. AF’de en yaygın olarak kullanılan oral antikoagülan varfarindir(7). Ancak, klinik uygulamada varfarinde antikoagülan etkisi ile kanama riski arasındaki uygun dengeye ulaşmak ve bu dengeyi korumak birçok ilaç ve besin etkileşimi ve kompleks farmakolojik özelliği nedeniyle güçtür(7,38). Uygun dengeyi yakalama çabasıyla varfarin alan hastaların kan seviyelerinin sık izlenmesi ve dozaj ayarı yapılması gerekir(7). Sonuçta, antikoagülasyon yapılması gereken hastaların % 50 kadarı varfarin almamaktadır, varfarin alanların bir çoğu da terapötik aralıkta tutulamamaktadır(7). Aspirinin inmeye karşı nispeten bir korunma sağladığı düşünülmektedir ancak düşük veya orta tromboemboli riski olan AF hastalarında profilaksi seçeneği olarak önerilmektedir(2,37). 2012 yılında yayınlanan ESC kılavuzundan, inmenin önlenmesi için aspirin kullanımı çıkarılmıştır.

## TedavKılavuzları

AF tedavisiyle ilgili tedavi kılavuzları şunlardır:

- AF hastalarının tedavisiyle ilgili ACC/AHA/ESC kılavuzları,
- AF’de antirombotik tedaviye yönelik Amerikan Göğüs Hekimleri Akademisi (ACCP) kılavuzları,
- AF tedavisiyle ilgili ESC kılavuzları,
- Yeni tespit edilen AF tedavisiyle ilgili Amerikan Aile Hekimleri Akademisi/ Amerikan Hekimler Birliği (AAFP/ACP) kılavuzları,
- İnme veya geçici iskemi atak geçiren hastalarda inmenin önlenmesine yönelik AHA/Amerikan İnme Derneği (ASA) kılavuzları.

Yeni tanı koyulan paroksizmal AF bulunan hastalarda, kılavuzlar AF’nin hipotansiyon, miyokard infarktüsü veya kalp yetmezliğiyle ilişkili şiddetli semptomlarla ilişkilendirilmediği sürece bu hastaların genellikle bir antiaritmik ilaç (AAİ) gereksinimi olmadığına dikkat çekmektedir (2). Hastada tromboemboli risk faktörleri olması durumunda, antikoagülasyona gerek duyulur (2,33).

Yeni tanı koyulan persistan AF bulunan hastalar için ;

- Hastalar hastalığının permanent AF’ye ilerlemesini kabullenir, tedavi ventriküler hızının kontrolü ve antikoagülasyon üzerine yoğunlaşır.
- Normal sinüs ritmine geri dönme çabası (kardiyoversiyon) seçildiği takdirde hastalar ilk önce antikoagülasyon ve hız kontrolüne ve büyük bir olasılıkla AAİ tedavisine gerek duyar.

Rekürren paroksizmal AF’ye yönelik ACC/AHA/ESC tedavi önerileri AF ile bağlantılı semptomların derecesine bağlıdır (2):

- Hastalarda hafif semptom varsa, ritim kontrolü için AAİ gerekmez.
- Hastalarda daha ciddi semptomlar varsa, ritim kontrolü için AAİ’lere devam etmeleri gerekebilir; semptomlar AAİ’ler ile kontrol altına alınamazsa, sol atriyal ablasyon gibi farmakolojik olmayan seçenekler düşünülebilir.



# KONUŞMA METİNLERİ

Her iki grup da gerektiğinde antikoagülasyon ve hız kontrolü tedavisi almalıdır (2).

Rekürren persistan AF bulunan hastalar ve permanent AF bulunanlara yönelik ACC/AHA/ESC önerilerini göstermektedir. Ciddi semptomları olmayan rekürren persistan AF hastaları AAI'lere gerek duymayabilir, onun yerine sadece antikoagülasyon ve gerektiğinde hız kontrolü gerekebilir (2).

Kısıtlayıcı semptomları bulunan hastalar antikoagülasyon, gerektiğinde hız kontrolü ve AAI'nin ardından kardiyoversiyonla tedavi edilebilir (2); hastalar semptomatik kalmaya devam ederse veya AAI tolere edilmezse ya da etkisiz ise, sol atriyal ablasyon, Maze Prosedürü veya AV nod ablasyonu ve kalp pili gibi farmakoloji dışı tedavilerin düşünülmesi önerilmektedir (2).

Permanent AF bulunan hastalara kardiyoversiyon sonrasında normal sinüs ritmi korunamayanlara veya tedaviye devam etmeme kararı alınanlara gerektiğinde antikoagülasyon ve hız kontrolü uygulanmalıdır (2).

Hız kontrolü veya ritim kontrolü kullanımından bağımsız olarak, birçok hastada inme riskini azaltmak için antikoagülan tedavi de gerekir.

Antikoagülan tedavi yapısı gereği kanama komplikasyonları riskinde artışa neden olur, bunların arasında en ciddi olanı intrakranyal hemorajidir.

Hastalarda antikoagülan kullanımı yönlendirecek bir çok skorlama sistemi bulunmaktadır. Bunların arasında iskemik inme için kılavuzlarca önerilen CHADS-VASC skorlama sistemidir. Bu skorlama sisteminde hastanın kalp yetmezliği (1 puan), arteryel hipertansiyon (1 puan), diyabetes mellitus (1 puan), önceden geçirilmiş iskemik inme (2 puan), var olan vasküler hastalık varlığı (1 puan) ile hastanın cinsiyeti (kadın 1 puan ve yaşı (>65 1 puan, >75 2 puan) değerlendirilmektedir. Cinsiyetin tek başına anlamı yoktur. Skor 1 ve üzerinde ise yüksek riskli kabul edilir ve oral antikoagülan için değerlendirilmesi gerekmektedir.

AF'de antikoagülasyon amacıyla kullanılan oral ilaçlar vitamin K antagonisti olan Varfarin, direkt antikoagülanlar olarak adlandırılan (NOAC) grupta yer alan Faktör IIa inhibitörü Dabigatran ve aynı grupta yer alan Faktör Xa inhibitörleri olan Rivaroksaban, Apiksaban ve Edoksaban'dır. AF'de antikoagülan tedavi kılavuzları arasında en güncel EHRA 2018 kılavuzudur. AF'li bir hastada antikoagülan seçimi onaylanan endikasyonlar temelinde yapılmalıdır. Tüm NOAC'ların kreatinin klirensine (CrCl) dayalı önlemler ve kontrendikasyonları olduğundan, böbrek fonksiyonu bilgisi gereklidir.

Hastaların çoğunluğu için ve mevcut ESC rehberlerine göre, NOAC'ların büyük sonuç denemelerinin olumlu sonuçlarına dayanan ilk seçenek antikoagülasyon olarak düşünülmesi gerekir (3,28-31). Tüm NOAC'lar büyük randomize prospektif çalışmalarda test edilmiştir ve ilgili ajanın belgelenmiş etkinliği ve güvenliği ile sonuçlanmıştır. Mümkün olduğunca, test edilen standart NOAC dozu kullanılmalıdır. Ek olarak, bazıları kontrendike olabilecek veya olumsuz ilaç-ilaç etkileşimlerine yol açabilecek ortak ilaçların değerlendirilmesi de önemlidir. Ayrıca hastanın yaşı, kilosu, böbrek fonksiyonu ve diğer komorbiditeler seçimi etkiler. Bazı hastalarda, proton pompası inhibitörlerinin (PPI), özellikle GI kanaması veya ülseri öyküsü bulunanlarda ve (çift) antiplatelet tedavisi ile birlikte kullanılması gereken hastalarda gastrointestinal (GI) kanama riskini azalttığı düşünülebilir.

## Referanslar

1. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011.
2. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2011;123(10):e269-e367.
3. Padanilam BJ, Prystowsky EN. Atrial fibrillation: goals of therapy and management strategies to achieve the goals. Med Clin North Am. 2008;92(1):217-235.
4. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stro-

# KONUŞMA METİNLERİ

- ke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association [published online ahead of print December 15, 2010]. *Circulation*. 2010;123(e):e18-e209. doi:10.1161/CIR.0b013e3182009701.
5. Bristol-Myers Squibb Company. Data on File. APIX 005. Prevalence estimates and projections of atrial fibrillation in US population. Study synopsis: October 27, 2011.
  6. Verheugt FWA. Novel oral anticoagulants to prevent stroke in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(3):149-154.
  7. Abcede HG, Ovbiagele B. Update on antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2010;12(3):250-260.
  8. Crandall MA, Bradley DJ, Packer DL, Asirvatham SJ. Contemporary management of atrial fibrillation: update on anticoagulation and invasive management strategies. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(7):643-662.
  9. Kannel WB, Benjamin EJ. Current perceptions of the epidemiology of atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2009;27(1):13-24.
  10. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373(9658):155-166.
  11. Goetz CG, ed. *Textbook of Clinical Neurology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2003.
  12. Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 22nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2004.
  13. Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Deaths: preliminary data for 2007. *Natl Vital Stat Rep*. 2009;58(1):1-52.
  14. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-2375.
  15. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119-125.
  16. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-1046.
  17. Shen AY-J, Contreras R, Sobnosky S, et al. Racial/ethnic differences in the prevalence of atrial fibrillation among older adults—a cross-sectional study. *J Natl Med Assoc*. 2010;102(10):906-913.
  18. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-844.
  19. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(24):3006-3010.
  20. *Stedman's Medical Dictionary*. 28th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
  21. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008.
  22. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al; for the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation [published online ahead of print August 29, 2010]. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
  23. Kourliouros A, Savelieva I, Kiotsekoglou A, Jahangiri M, Camm J. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2009;157(2):243-252. Veenhuyzen GD, Simpson CS, Abdollah H. Atrial fibrillation. *CMAJ*. 2004;171(7):755-760.
  24. Viswanathan MN, Page RL. Pharmacological therapy for atrial fibrillation: current options and new agents. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(4):417-431.
  25. Khairy P, Nattel S. New insights into the mechanisms and management of atrial fibrillation. *CMAJ*. 2002;167(9):1012-1020.
  26. Marieb EN. *Essentials of Human Anatomy & Physiology*. 9th ed. San Francisco, CA: Pearson Benjamin Cummings; 2009.
  27. Rho RW, Page RL. Asymptomatic atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;48(2):79-87.
  28. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000;4(2):369-382.

# KONUŞMA METİNLERİ

29. Dewar RI, Lip GYH; on behalf of the Guidelines Development Group for the NICE Clinical Guideline for the Management of Atrial Fibrillation. Identification, diagnosis and assessment of atrial fibrillation. *Heart*. 2007;93(1):25-28.
30. Van Leeuwen AM, Poelhuis-Leth DJ. *Davis's Comprehensive Handbook of Laboratory and Diagnostic Tests—With Nursing Implications*. 3rd ed. Philadelphia, PA: FA Davis Company; 2009.
31. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al; for the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825-1833.
32. Snow V, Weiss KB, LeFevre M, et al; for the Joint AAFP/ACP Panel on Atrial Fibrillation. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2003;139(12):1009-1017.
33. Cleveland Clinic. Management of arrhythmias (abnormal heart beats). August 2010. [Http://my.clevelandclinic.org/heart/disorders/electric/arrhythmia.aspx](http://my.clevelandclinic.org/heart/disorders/electric/arrhythmia.aspx). Accessed January 14, 2011.
34. Multaq<sup>®</sup> (dronedaron) tablets [package insert]. Bridgewater, NJ: sanofi-aventis U.S. LLC; March 2011.
35. Lee AM, Melby SJ, Damiano RJ Jr. The surgical treatment of atrial fibrillation. *Surg Clin North Am*. 2009;89(4):1001-1020. 57
36. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(suppl 6):546S-592S.
37. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(suppl 6):160S-198S.
38. Bauer KA. New anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;450-456.
39. Pradaxa<sup>®</sup> (dabigatran etexilate mesylate) capsules for oral use [package insert]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals; March 2011.
40. Xarelto<sup>®</sup> (rivaroxaban) tablets, for oral use [package insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc; November 2011.
41. COUMADIN<sup>®</sup> (warfarin sodium) [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; January 2010.
42. McEvoy GK, Snow EK, Miller J, Kester L, Welsh OH Jr, eds. *AHFS Drug Information 2010*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010.
43. Pradaxa<sup>®</sup> [summary of product characteristics]. Ingelheim am Rhein, Germany: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG; March 2008.
44. Lovenox<sup>®</sup> (enoxaparin sodium injection) for subcutaneous and intravenous use [package insert]. Bridgewater, NJ: sanofi-aventis U.S. LLC; April 2011.
45. Fragmin<sup>®</sup> (dalteparin sodium injection) for subcutaneous use [package insert]. Woodcliff Lake, NJ: Eisai Inc; October 2010.
46. Arixtra<sup>®</sup> (fondaparinux sodium) solution for subcutaneous injection [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; October 2010.
47. PLAVIX<sup>®</sup> (clopidogrel bisulfate) tablets [package insert]. Bridgewater, NJ: Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership; May 2011.
48. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123(1):104-123. Innohep<sup>®</sup> (tinzaparin sodium injection) for subcutaneous use only [package insert]. Summit, NJ: Celgene Corporation; November 2009.
49. Activase<sup>®</sup> (alteplase) [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; December 2005.
50. Tortora GJ, Derrickson B. *Principles of Anatomy and Physiology*. 12th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2009.
51. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deffereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray

# KONUŞMA METİNLERİ

- J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
52. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
53. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
54. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
55. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369: 2093–2104.

# KONUŞMA METİNLERİ

## DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4 İNHİBİTÖRLERİNDE KARDİYAK GÜVENLİK

KADİR HARMANCI

MANİSA SALİHLİ DEVLET HASTANESİ.İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

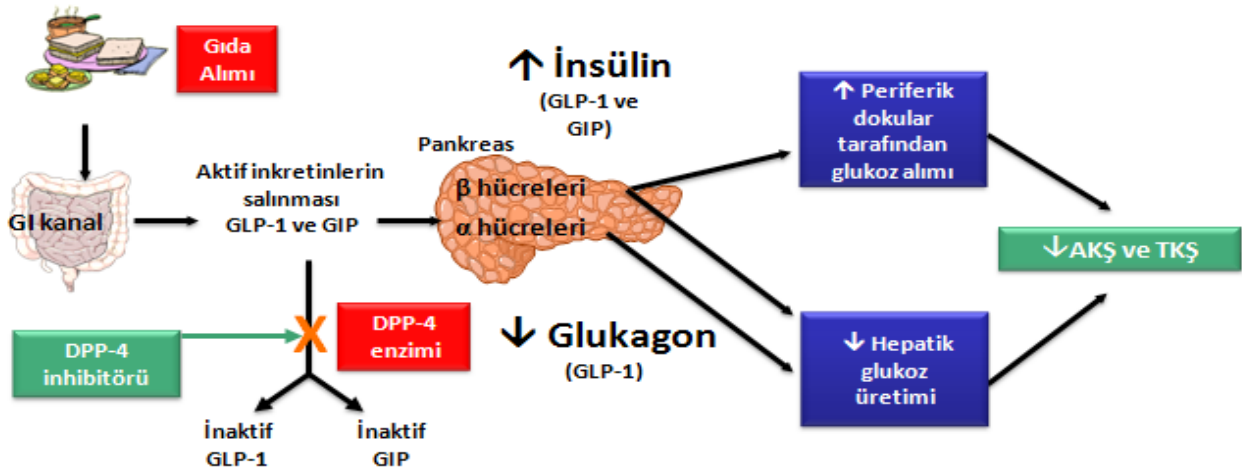
**İnkretin:** Glukozun oral yolla alınımından sonra  $\beta$  hücresinden insülin salgılanmasını artıran ve "inkretinler" adı verilen hormonlar vardır.

Bunlardan GIP[Gastrik inhibitör polipeptid: glukoz dependant insulintropik peptid] duodenumdan salınır.GLP-1[Glukagon like peptid-1] ise ileumdan salgılanır. Oral glukoz alınmasına karşı oluşan insülin cevabının yaklaşık 2/3'si, barsak kaynaklı inkretin hormonlarının etkileriyle ortaya çıkmaktadır.

Tip 2 diyabette önemli defektlerden birisi de inkretin hormonların (GLP-1 ve GIP) düzeyi ve/ veya etkisinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesidir.

**Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri (DPP4-İ, Gliptinler):** İnkretin artırıcı ilaçlar, endojen inkretinlerin yemek sonrası yıkımını, DPP-4'ü inhibe etmek suretiyle geciktirerek endojen GLP-1 ve GIP düzeylerini yükseltir, insülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak artırır, alındıktan sonraki postprandiyal glukoz düzeyini ılımlı miktarda düşürür ve glukagon sekresyonunu baskırlarlar.

### DPP- 4 İnhibisyonu: Etki Mekanizması



Bu grupta yer alan DPP4-İ (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin) oral olarak verilmek üzere geliştirilmiştir. DPP4-İ grubu ilaçlar; metformin, sülfonilüre, pioglitazon veya insülin ile yeterli glisemik yanıt sağlanamayan tip 2 diyabetli hastalarda 2. veya 3. basamakta kullanılabilir. Genellikle günde bir kez (vildagliptin iki kez) kullanılırlar; kilo açısından nötr etkili olmaları ve hipoglisemi yapmamaları en önemli avantajlarıdır.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Kardiak Güvenlik

FDA Endüstri Klavuzu; Aralık 2008 de Tip 2 Diabetes Mellitus tedavisine yönelik yeni bir antihiperglisemik ilacın güvenilirliğini belirlemek amacıyla Endokrinoloji ve Metabolik İlaçlar Danışma Kurulu risk değerlendirilmesine ilişkin klavuz yayınlamıştır.

Antihiperglisemik ilaç geliştirilirken kardiyovasküler (KVS) risk üzerindeki etkilerin daha kapsamlı araştırılması gerekir. Tedavinin kardiyovasküler riskinde kabul edilemez artışla sonuçlanmadığının gösterilmesi tavsiye edilmiştir.

Kardiyovasküler olaylar için daha yüksek risk taşıyan hastaların çalışmaya dahil edilmesi (ilerlemiş KV Hastalığı olan hastalar, yaşlı hastalar ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar) ve çalışma süresinin 2 yıl ve daha uzun olması önerilmiştir.

### DPP4 inhibitörleri: KVS Güvenlilik Çalışmaları

	TECOS	EXAMINE	SAVOR TIMI-53	CARMELİNA	CAROLINA
DPP-4 İNH.	Sitagliptin	Alogliptin	Saksagliptin	Linagliptin	Linagliptin
KOMPERATÖR	Plasebo	Plasebo	Plasebo	Plasebo	Sülfonilüre
KATILIM SAYISI	14000	5400	16500	8300	6000
ÇALIŞMA BAŞLANGICI	Eylül 2008	Ekim 2009	Mayıs 2010	Temmuz 2013	Ekim 2010
DİYABETİK TEDAVİ ÖZGEÇMİŞ	Herhangi Tedavi	Herhangi Tedavi	Herhangi Tedavi	Herhangi Tedavi	Ağırlıklı Metformin kullanmış hastalar
ANAHTAR DAHİL EDİLME KRİTERİ	Geçirilmiş KV Hastalık	Akut Koroner Sendrom geçmişi	KV olaylar için yüksek risk	Devam eden vasküler komplikasyonlar ve albuminüri; kanıtlanmış uç organ hasarı	Devam eden vasküler komplikasyonlar, uç organ hasarı, iki ve daha fazla KV risk faktörü

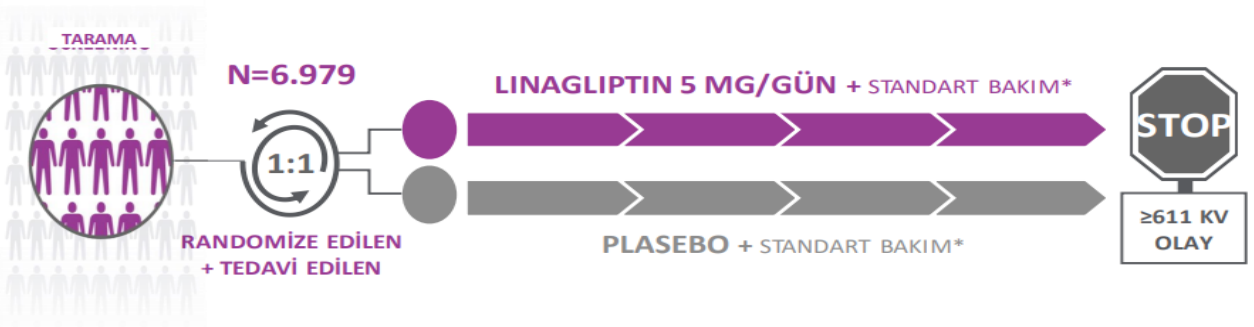
## Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CARMELINA)

**Primer hedef:** Tip 2 DM li hastalarda; kardiyovasküler ve/veya böbrek hastalığı bulunan bireylerde, linagliptinin kardiyovasküler emniyet üzerindeki uzun süreli etkisini incelemek, ek olarak linagliptinin böbrek profilini değerlendirmek ve kalp yetmezliği üzerindeki etkisini belirlemek.

27 ülkede 605 klinikte hastaların randomize edildiği uluslararası bir çalışmadır. (N:6979)

Tip 2 DM li olgular standart tedaviye ek olarak linagliptin veya plaseboyla oral yoldan tedavi gruplarına randomize edildiler. Eğer HbA1c > %7,5 ise, çalışmada kullanılan ilaca ek olarak ilave glukoz düşürücü tedavi verilebilir. Araştırmacılar, tüm diğer KV risk faktörlerini yerel veya bölgesel bakım standartlarına uygun olarak tedavi etmeleri için teşvik edildiler.

T2D hastaları, standart bakıma ek olarak linagliptin veya plasebo tedavi gruplarına randomize edildiler \*

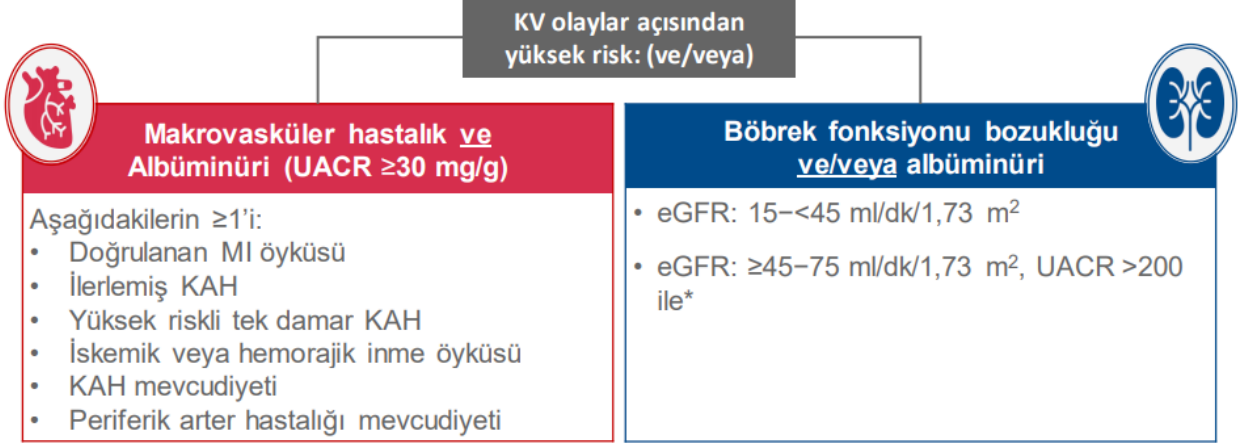


# KONUŞMA METİNLERİ

## Dahil etme kriterleri:

Stabil dozlarda glukoz düşürücü ilaç kullanan T2D tanısı almış

Yaş  $\geq 18$   
HbA1c %6,5 – %10,0  
BMI  $\leq 45$  kg/m<sup>2</sup>



**Primer sonlanım:** 3P-MACE (3-noktalı majör advers kardiyovasküler olaylar).Aşağıdaki bileşenlerden herhangi birinin ilk kez ortaya çıkmasına kadar geçen süre:

1. KV ölüm (ölümcül inme ve ölümcül MI dahil)
2. Ölümcül-olmayan MI (sessiz MI hariç)
3. Ölümcül-olmayan inme

**Önceden belirtilmiş sekonder sonlanım:**Aşağıdaki bileşenlerden herhangi birinin ilk kez ortaya çıkmasına kadar geçen süre:

1. Renal ölüm
2. Devam eden son-dönem böbrek hastalığı
3. GFR'de  $\geq 40$  oranında devam eden kayıp

CARMELINA® çalışmasında KV ve/veya renal hastalığı olan T2DM hastaları değerlendirilmiştir.

**Sonuç:** 1- Tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde artış saptanmadı. 2- Kalp Yetmezliğine bağlı hastaneye yatış riskinde artış saptanmadı. 3- Linagliptinin KV güvenliliği gösterilmiştir. 4- Son dönem böbrek hastalığına progresyon veya böbrek hastalığı nedeniyle ölüm açısından risk artışı saptanmadı. Albüminüri progresyonunda anlamlı bir düşüş saptandı.

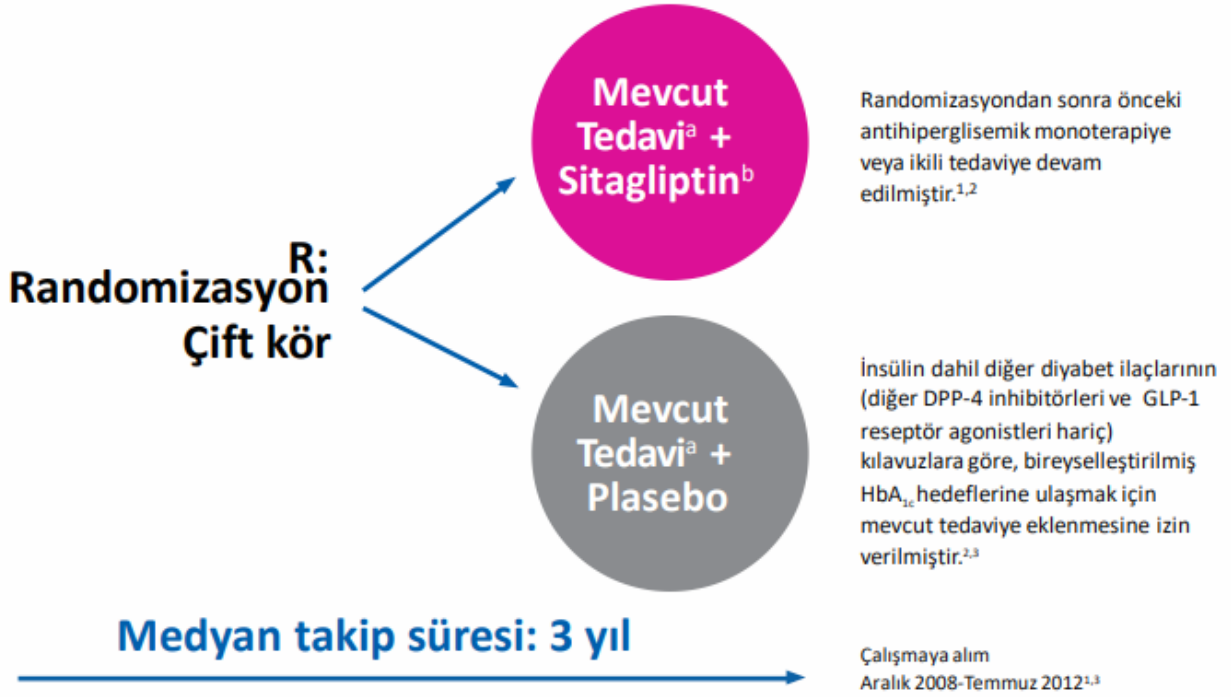
**ÖZETLE:** Standart tedaviye ek olarak verilen Linagliptin, mevcut KV ve/veya renal riski olan T2D'li yetişkinlerde uzun dönem çalışmasında; →KV ve renal güvenliliği göstermiştir. →Albuminüri progresyonu ve mikrovasküler olaylarda anlamlı azalma sağlamıştır.

Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (TECOS)

Bu çalışmaya Tip 2 diyabeti ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olan 50 yaş ve üzeri 14671 hasta dahil edilmiştir.

**Primer birleşik sonlanım noktası :** Kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan myokart infarktüsü, ölümcül olmayan inme ve hospitalizasyon gerektiren kararsız anjina.

# KONUŞMA METİNLERİ



Sitagliptin tüm sekonder kardiyovasküler sonuçlarını karşılamıştır.

	Sitagliptin	Plasebo	
<b>Kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm</b>	<b>%5.2</b> (n=380)	<b>%5.0</b> (n=366)	RO 1.03 (%95 GA 0.89-1.19); P: AD <sup>b</sup>
<b>Ölümcül veya ölümcül olmayan MI</b>	<b>%4.1</b> (n=300)	<b>%4.3</b> (n=316)	RO 0.95 (%95 GA 0.81-1.11); P: AD <sup>b</sup>
<b>Ölümcül veya ölümcül olmayan inme</b>	<b>%2.4</b> (n=178)	<b>%2.5</b> (n=183)	RO 0.97 (%95 GA 0.79-1.19); P: AD <sup>b</sup>
<b>Hospitalizasyon gerektiren kararsız angina</b>	<b>%1.6</b> (n=116)	<b>%1.8</b> (n=129)	RO 0.90 (%95 GA 0.70-1.16); P: AD <sup>b</sup>
<b>Tüm nedenlere bağlı mortalite</b>	<b>%7.5</b> (n=547)	<b>%7.3</b> (n=537)	RO 1.01 (%95 GA 0.90-1.14); P: AD <sup>b</sup>
<b>Kalp yetmezliği nedeni ile hospitalizasyon</b>	<b>%3.1</b> (n=228)	<b>%3.1</b> (n=229)	RO 1.00 (%95 GA 0.83-1.20); P: AD <sup>b</sup>

Sitagliptin grubunda kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyonda artış gözlenmemiştir

Şiddetli hipoglisemi insidansı açısından sitagliptin ve plasebo tedavi grupları arasında fark görülmemiştir.

TECOS çalışmasında 2004 hasta  $\geq 75$  yaş üzerinde idi ve Sitagliptin yaşlı tip 2 diyabet hastalarında kardiyovasküler riski arttırmamıştır

**Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)- TIMI 53**  
SAVOR-TIMI 53 çalışması; 2008 yılında FDA tarafından onaylanan ve antidiyabetik ilaçlar için belirlenen uzun süreli, kardiyovasküler güvenlilik kriterlerini karşılamak için tasarlanmıştır.



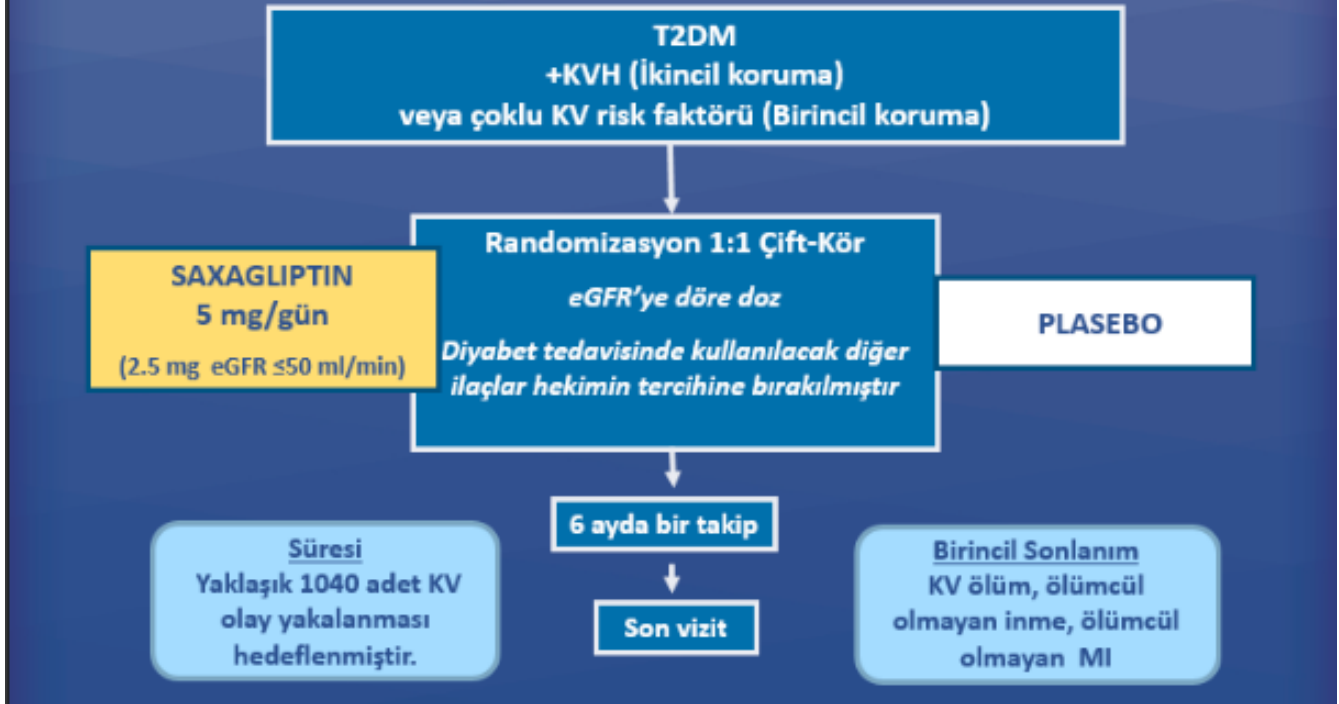
# KONUŞMA METİNLERİ

## Dahil edilme kriterleri

Belgelendirilmiş T2DM ve HbA1c > 6.5 ve <12.0%

**KVH hastalık hikayesi:** 40 yaş<sup>3</sup>, aterosklerotik hastalık varlığı (koroner, serebrovasküler, periferik vasküler) veya **çoklu KV risk:** 60 yaş> (Kadın) 55 yaş> (Erkek) veya 1 yada daha fazla ek risk faktörü (dislipidemi, hipertansiyon, sigara) olan hastalar.

## Çalışma tasarımı: 16,500 hasta



**Bulguların Özeti:**Saksagliptin, yüksek KV risk altındaki T2DM hastalarında standart tedaviye eklendiğinde; KV ölüm, MI veya iskemik inme riskini arttırmamıştır. Glisemik kontrol anlamlı derecede iyileşmiştir. Mikroalbuminürideki kötüleşme önlenmiştir.Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskinde artış ve plaseboya göre hipoglisemi riskinde artış saptanmıştır.Pankreatit ve pankreas kanseri olayları plaseboya benzerdir.

Saksagliptin, bileşik non – fatal MI, inme ya da KV ölüm riskini arttırmamış kısacası primer güvenlik hedeflerini karşılamıştır.

## Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure (VIVID)

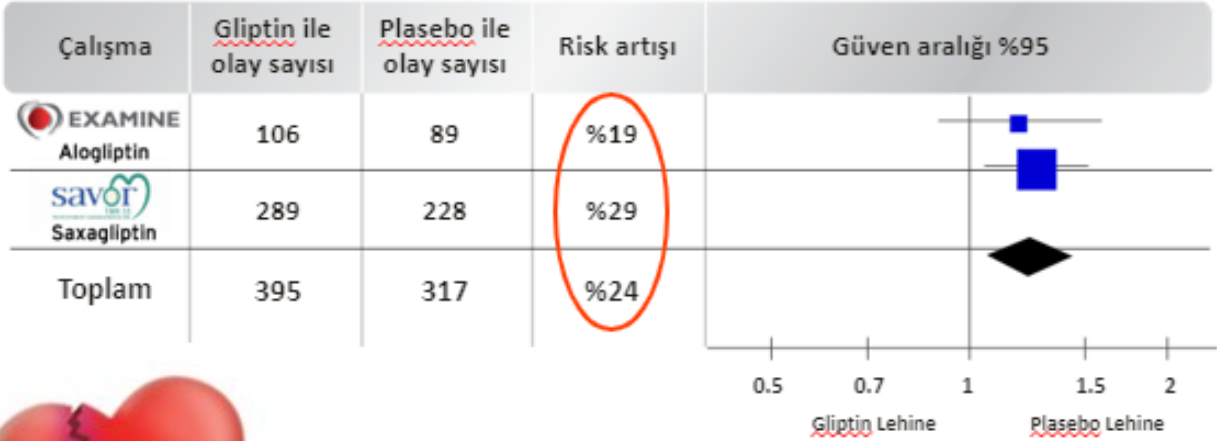
- Vildagliptinin mevcut kalp yetersizliği etkisini araştırmak amacıyla prospektif olarak gerçekleştirilmiştir
- SVEF(Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu) <%40 olan 254 kalp yetersizliği hastası 1 yıl süreyle takip edilmiştir. Hastaların:
  - %10'u NYHA sınıf I
  - %53'ü NYHA sınıf II
  - %37'si NYHA sınıf III
- Tüm KV olaylar bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir

Vildagliptin mevcut konjestif kalp yetersizliğinde kötüleşmeye neden olmamıştır.

Yine Vildagliptin ile 17746 hasta ve 40 çalışmayı içeren bir metaanalizde major advers kardiyovasküler olay riskinde artışa neden olmadığı gösterilmiştir.

# KONUŞMA METİNLERİ

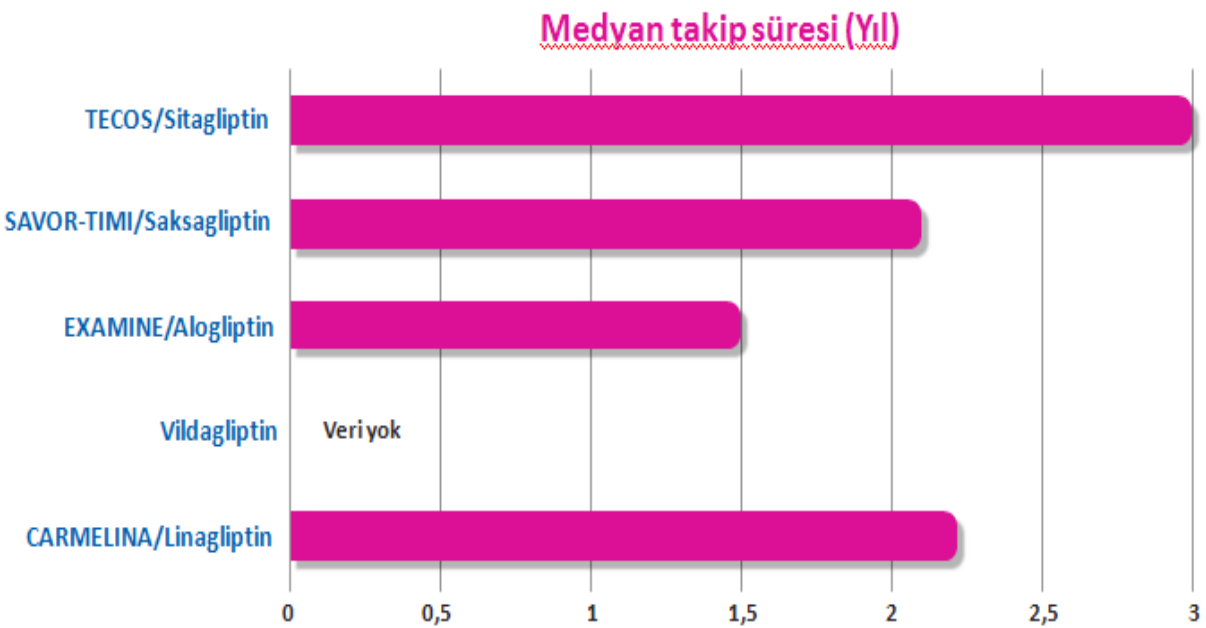
## DPP-IV inh ve Kalp Yetmezliği Gelişimi



Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. **N Engl J Med 2013**. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889

Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. **N Engl J Med 2013**. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684

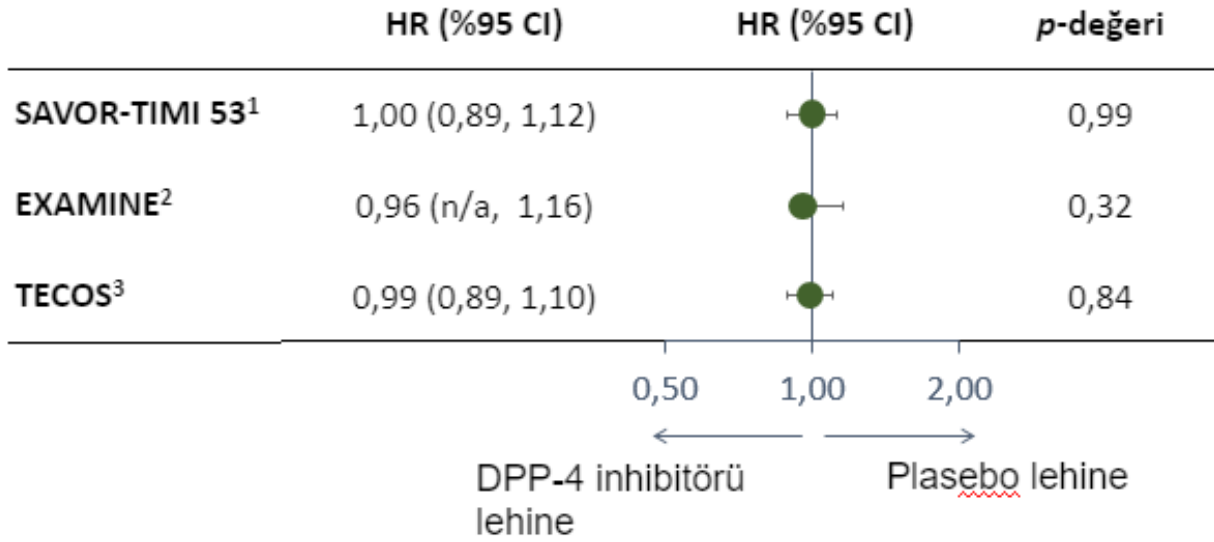
**Klinik çalışmaların süresi:**



# KONUŞMA METİNLERİ

SONUÇ:

DPP-4 inhibitörlerinin  
3P-MACE açısından güvenilir olduğu görülmüştür



## KAYNAKLAR

1. The New England Journal of Medicine 2015; 373:232-242 DOI: 10.1056/NEJMoa1501352
2. The New England Journal of Medicine 2013; 369:1327-1335 DOI:10.1056/NEJMoa1305889
3. Cardiovascular Diabetology 17. Article number:39 2018
4. TEMD 2019
5. JACC: Heart Failure October 2017 DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.004

# KONUŞMA METİNLERİ

## DİYABETTE GÜNCEL TEDAVİLER: SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ

### BİLGİN BAHADIR BAŞGÖZ

SBÜ GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI

Diyabetin hastalık olarak tanımlanmasından sonra, bu hastalığın tedavisine yönelik ilaç arama çalışmaları sonucunda bulunan ve ilk oral antidiyabetik (OAD) olarak kabul edilen N, N dimetilbiguanid (metformin), ilk sentezlendiği yıl olan 1922'de, aynı yıl içerisinde ilk kez başarılı olarak izole edilen insülinin gölgesinde kalmıştır. Keşfinden tam 36 yıl sonra 1958'de ilk kez İngiltere'de diyabet tedavisi amacı ile kullanıma girmiş ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA onayı alıp kullanıma girmesi ancak 1995 yılında gerçekleşebilmiştir. Metformini takiben sırasıyla sülfanilüreler, tiazolidinedionlar, meglitinidler ve alfa-glikozidaz inhibitörleri kullanıma girmiş, bazıları yan etkileri sebebi ile ve bazıları ise zayıf etkileri sebebi ile kullanımdan kalmış ve sonuçta günümüzde kullanılan son kuşak formlarına ulaşmışlardır. Özetle, günümüzde kullanılan OAD tedavilerinin tüm dünyada yaygın ve etkin şekilde kullanımına başlanıldığı yıllar 1995-2000 yılları arasındadır. Yeni milenyumun gelişi ile de bu mevcut tedavilere Glukagon Benzeri Peptid – 1 (GLP-1) agonistleri ve Dipeptidil Peptidaz – 4 (DPP-4) inhibitörleri tedavileri eklenmiştir. En son nesil OAD'ler olarak tanımlanabilecek sodyum glukoz co-transporter – 2 (SGLT-2) inhibitörlerinin de kullanıma girmesi ile de güncel insülin dışı diyabet tedavileri mevcut halini almıştır.

2009 yılında, DeFronzo'nun yayınladığı ve diyabet patofizyolojisini beta hücre disfonksiyonu - karaciğer ve kasta insülin direnci "triumvirate"ninin çok ötesine taşıyan "Uğursuz Sekizli" (Ominius Octet) yaklaşımı ile, tüm dünyada diyabetin patofizyolojisine ve tedavisine yaklaşımı tamamen değiştirecek bir süreç başlamış oldu(1). Buna göre diyabet tedavisinde; (i) multiple patofizyolojik defektleri düzeltmek için çoklu ilaç kombinasyonlarına ihtiyaç olduğu, (ii) tedavinin bilinen patolojik anormalliklerin tersine çevrilmesi temeline dayanması gerektiği ve belki de en alışılmadık öneri olarak (iii) tedavide hedefin sadece HbA1c'yi düşürmek olmaması gerektiği yönünde bir yaklaşımın benimsenmesi gerektiği fikri paylaşılmıştır(1).

Uğursuz sekizli olarak tanımlanan bu patofizyolojik mekanizmalardan birisi de diyabet hastalarında böbreklerde glikoz geri emiliminin (proksimal tübüller aracılığı ile) artmış olmasıdır. En son nesil OAD'ler olarak tanımlanabilecek sodyum-glukoz co-transporter – 2 (SGLT-2) inhibitörleri, bu geri emilim mekanizmasından sorumlu olan ve böbrek proksimal tübüllerinde yer alan SGLT-2 reseptörlerini inhibe ederek glikoz ve sodyum reabsorpsiyonunu bloke etmektedir. Bu sayede idrarda glikoz atılımını arttırarak (idrarla günlük glikoz kaybı günlük 70 grama kadar ulaşabilmektedir) kan şekerini düşürücü etki göstermektedirler.

SGLT-2 inhibitörlerinin glikoz atılımı ile sağladığı kan şekerini düşürücü etki, HbA1c değerini düşürmenin yanı sıra, toplam vücut yağ kitlesini ve plazma ürik asit seviyesini de düşürücü etki de göstermektedir(2). Bu faydalara ek olarak, sağladığı natriürez sayesinde, kan basıncını azalttığı, plazma hacmini azaltarak kalp üzerindeki art ve ön yükü hafifletip sol ventrikül duvar stresini azalttığı bilinmektedir(3).

Açıklanan etkilere ek olarak, proksimal tübüllerde sodyum reabsorpsiyonunun inhibe edilmesi ile makula densaya gelen sodyum miktarı artar ve tübüloglomerüler geri bildirim (feedback) aracılığı ile glomerül afferent arteriölünde vazokonstriksiyona yol açar ve intraglomerüler basınç ile hiperfiltrasyon azalma sağlar(2,4). Bunun sonucu olarak da albuminüri/proteinüri seviyesinde azalmaya sebep olur(2).

# KONUŞMA METİNLERİ

Yukarıda açıklanan patofizyolojik olarak gösterilmiş faydaların, insanlar üzerindeki etkinliğinin ortaya konulmasına yönelik yapılan klinik çalışmalarda, SGLT-2 inhibitörlerinin monoterapi olarak veya insülin ya da diğer OAD'ler ile kombine edildiğinde HbA1c ve vücut ağırlığı üzerinde anlamlı bir düşüş (ortalama 2 kg) sağladığı(5,6), bu anlamlı düşmenin 100 haftanın üzerindeki takip sürecinde kalıcı olduğu(5,6), ayrıca sistolik kan basıncında anlamlı düşme (2 – 4 mmHg) sağladığı gösterilmiştir(7,8). Bu grup ilaçlardan canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin, HbA1C seviyesindeki düşüş üzerine birbirlerine yakın seviyede etkinlik göstermektedir.

Yapılan klinik çalışmalarda etkinliğin yanı sıra güvenlilik de değerlendirilmiş ve çalışmaya katılan hastalar advers olaylar yönünden de takip edilmiştir. Bu süreçte glikoretik ve natriüretik etkiye bağlı olarak ilaç kullanan hastalarda günlük idrara çıkma sıklığı (ortalama 1 kez/gün) ve idrar çıkartma miktarının (ortalama 375 mg/gün) artmış olduğu gözlenmiştir. Bu etkinin bir sonucu olarak SGLT-2 inhibitörlerinin gruba bağlı yan etkileri arasında volüm depleksiyonu, hipotansiyon ve baş dönmesi sayılabilmektedir(9). Özellikle beraberinde diüretik tedavi kullanan ve yaşlı hastalarda dehidratasyon yönünden dikkatli olunmalıdır. Bunun yanı sıra başlangıçta ve geçici olarak serum kreatinin ve LDL-kolesterol seviyelerinde kısmi bir artışa sebep olabilmektedir(9). İnsülin bağımsız etki göstermesi sebebi ile hipoglisemi tipik bir yan etkisi olmamakla birlikte, özellikle insülin tedavisi alan hastalarda tedaviye eklendiğinde olası doz azaltımı ihtiyacı ve hipoglisemi açısından yakın takip gerektirebilmektedir(9). Bunun yanı sıra, insülin kullanan hastalarda tedaviye SGLT-2 inhibitörleri eklendiğinde kan glisemi değerleri hedef aralığa gelmiş olsa dahi, sıvı kaybına bağlı gelişebilecek öglisemik diyabetik ketoasidozdan kaçınmak için, insülin tamamen kesilmemelidir(10). Ülkemizde ruhsatlı olmayan canagliflozin ile kırık ve alt ekstremitte amputasyonu vakaları bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklere göre daha belirgin olmakla birlikte idrar yolu enfeksiyonu sıklığında ve genital bölge enfeksiyonu sıklığında hafif bir artış gözlenmekle birlikte, genellikle ilk hat tedaviye yanıt alınmaktadır ve tedaviyi kesme ihtiyacı nadiren gözlenmektedir(9).

Yoğun glikoz düşürücü ilaç kullanımı veya bazı spesifik glikoz düşürücü ilaçların kullanılması ile advers kardiyovasküler sonuçlar arasında ilişkili olabileceği ortaya konulduktan sonra(11), Amerika'da piyasaya sürülen tüm antidiyabetik ilaçlardan FDA tarafından kardiyovasküler güvenlik çalışması yapılması talep edilmeye başlandı. Bu amaçla dizayn edilen, toplam yaklaşık 7000 hastasının dahil edildiği, randomize, çift kör, plasebo kontrollü EMPA-REG OUTCOME çalışmasında, yüksek kardiyovasküler olay yaşama riski olan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında, günlük tek doz empagliflozin kullanımının kardiyovasküler olaylar üzerine etkisini değerlendirildi(12) ve sonuçları 2015 yılında New England Journal of Medicine dergisinde yayınlandıktan sonra artık antidiyabetik ilaçların sadece glikoz düşürücü ilaç olarak değerlendirilmesi sona erdi. Bu çalışmanın sonuçları göre, bir SGLT-2 inhibitörü olan empagliflozin, plaseboya göre advers kardiyovasküler olaylarda bir artışa sebep olmadığı gibi, aksine bilinen aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda majör advers kardiyovasküler olay (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inme) sıklığında %14 (hazard ratio (HR) 0,86, 95% CI 0,74-0,99), kardiyovasküler ölüm sıklığında %38 (HR 0,62, 95% CI 0,49-0,77), kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış sıklığında %35 (HR 0,65, 95% CI 0,50-0,85), ve tüm sebeplere bağlı ölüm sıklığında %32 (HR 0,68, 95% CI 0,57-0,82) risk azalması sağladığı ortaya konulmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır(12).

Ülkemizde ruhsatı olmayan ancak Amerika'da FDA onayı ile kullanımda olan bir diğer SGLT-2 İ olan canagliflozinin kardiyovasküler güvenlilik çalışması olan CANVAS çalışması da 2017 yılında yayınlandı(13). Ancak EMPA-REG OUTCOME çalışmasından farklı olarak bu çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı yerine %65,6'sında bilinen aterosklerotik kardiyovasküler hastalık var iken, geriye kalan %34,4 hasta kardiyovasküler olay açısından yüksek riskli hastalardan oluşmaktaydı. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, canagliflozin kullanımının plaseboya göre bilinen aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda majör advers kardiyovasküler olay sıklığında %18 (HR 0,82, 95% CI 0,72-0,95), kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış sıklığında %32 (HR 0,68, 95% CI 0,51-0,90) risk azalması sağladığı saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır(13). Öte yandan çoklu risk faktörü bulunan hasta grubunda majör advers kardiyovasküler olay sıklığında %2 (HR 0,98, 95% CI 0,74-1,30), kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış sıklığında %36 (HR 0,64, 95% CI 0,35-1,15) risk azalması görülmesine rağmen bu değerler istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır(13).

# KONUŞMA METİNLERİ

Her iki çalışmada elde edilen kardiyovasküler sistem üzerine olan olumlu etkilerinin yanı sıra, SGLT-2 inhibitörlerinin etki mekanizmasında da bahsettiğimiz üzere intraglomerüler basıncı azaltıcı etkisi olması sebebi ile SGLT-2 inhibitörlerinin renal bileşim (eGFR'de kötüleşme, son dönem böbrek hastalığı veya renal ölüm bileşimi) üzerine etkileri de bu iki çalışmada incelenmiş ve bu sonuçlara göre bilinen aterosklerotik kalp hastalığı olan bireylerde renal bileşim görülme sıklığını plaseboya göre hem empaglifilozinin %46 (HR 0,54, 95% CI 0,40-0,75) hem de canaglifilozinin %41 (HR 0,59, 95% CI 0,44-0,79) istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı saptanmıştır(12,13).

Bu iki önemli çalışmada elde edilen veriler ışığında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Avrupa Diyabet Araştırmalar Birliği (EASD) 2018 yılında ortak bir kılavuz yayınlayarak, öncesinde alışık olduğumuz tedavi algoritması olan ilk tercih tedavi olan metformin ile herhangi bir diğer OAD veya insülinin kombine edilebileceği yönündeki yaklaşımını tamamen ortadan kaldırarak bambaşka bir algoritma yaratmıştır(14). Bu yeni algoritmaya göre hasta ve hastanın özellikleri tedavinin merkezine konularak, tedavi yaklaşımının buna göre belirlenmesi fikri benimsenmiştir.

Bu yeni tedavi algoritmasına göre, tip 2 diyabetes mellitusu olan bir hastada ilk basamak tedavi, önceki yıllarda olduğu gibi, kilo yönetimi ve fiziksel aktivitenin düzenlenmesini içeren kapsamlı şekilde yaşam tarzı düzenlemesini ve eğer bir kontraendikasyon yok ise metformin kullanımını içermektedir. İlk basamak tedavi ile hedef HbA1c değerine ulaşılamaması durumunda hastanın eşlik eden bir aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı veya kronik böbrek hastalığı olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Eğer aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı baskın ise tedaviye kardiyovasküler yararı kanıtlanmış bir GLP-1 analogu veya eGFR yeterli ise kardiyovasküler yararı kanıtlanmış bir SGLT2-İ eklenmesi tavsiye edilmektedir(14). Bu anlamda önerilen SGLT-2 inhibitörleri empaglifilozin veya canaglifilozindir. Ülkemizde bunlardan sadece empaglifilozin bulunmaktadır.

Eğer kalp yetmezliği veya kronik böbrek hastalığı baskın ise ve eGFR yeterli ise, tedaviye kardiyovasküler sonlanım çalışmalarında kalp yetmezliği ve/veya kronik böbrek hastalığı progresyonunu azalttığı kanıtlanmış bir SGLT-2 inhibitörü eklenmesi önerilmektedir. Kılavuz yayınlandığı tarihte sadece empaglifilozin ve canaglifilozine ait kardiyovasküler sonlanım çalışmalarında yayınlanmış olduğundan önerilen SGLT-2 inhibitörleri empaglifilozin veya canaglifilozin idi. Ancak dapaglifilozine ait kardiyovasküler sonlanım çalışması olan DECLARE-TIMI çalışması yayınlandıktan sonra Aralık 2018 tarihinde mevcut kılavuza güncelleme yapılmış ve kalp yetmezliği ve/veya kronik böbrek hastalığı progresyonunu azalttığı kanıtlanmış SGLT-2 inhibitörleri arasına dapaglifilozin de eklenmiştir(15). Yine aynı tarihte yapılan güncelleme ile ülkemizde bulunan empaglifilozin ve dapaglifilozinin kullanımına müsaade edilen en düşük eGFR değeri 45 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olarak değiştirilmiştir (15).

Dapaglifilozinin kılavuza güncelleme şeklinde eklenmesini sağlayan DECLARE-TIMI çalışmasının sonuçlarına göre, dapaglifilozin plaseboya göre kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış sıklığında %27 (HR 0,73, 95% CI 0,61-0,88) ve renal bileşim görülme sıklığında %45 (HR 0,55, 95% CI 0,41-0,75) düzeyinde azalma sağlamaktadır ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır(16).

ADA/EASD kılavuzunda yapılan bu öneriler Mart 2019'da yayınlanan "ACC/AHA Kardiyovasküler Hastalıktan Primer Koruma Kılavuzu"nda da benzer şekilde benimsenerek önerilmektedir(17).

Sonuç olarak, diyabet tedavisinde günümüz güncel yaklaşımında diyabet tedavisinde tek amaç HbA1c seviyesini düşürmenin çok ötesine geçmiş, bir antidiyabetik ilaç ile glikoz düşürme etkisinin yanı sıra aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan bireylerin yeniden olay yaşamasının önüne geçilmesi, kalp yetmezliği olan hastaların hastaneye yatış sıklığının azaltılması ve kronik böbrek hastalığı olanların son dönem böbrek yetmezliğine gidişinin önlenmesi de temel hedefler arasında yer almaya başlamıştır.

## KAYNAKLAR:

1. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes [Internet]. 2009 Apr 1;58(4):773 LP – 795. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/58/4/773.abstract>

# KONUŞMA METİNLERİ

2. Rajasekeran H, Lytvyn Y, Cherney DZI. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int.* 2016 Mar;89(3):524–6.
3. Verma S, McMurray JJ V, Cherney DZI. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition: The Search for the Sweet Spot in Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 2017 Sep;2(9):939–40.
4. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Dec;12(12):2032–45.
5. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England).* 2010 Jun;375(9733):2223–33.
6. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med.* 2013 Feb;11:43.
7. Weber MA, Mansfield TA, Alessi F, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade. *Blood Press.* 2016;25(2):93–103.
8. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Mar;4(3):211–20.
9. Jabbour S, Seufert J, Scheen A, Bailey CJ, Karup C, Langkilde AM. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Mar;20(3):620–8.
10. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2019 [Internet]. 2019. 84–85 P. Available From: 6. Baskı
11. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 May;3(5):356–66.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med [Internet].* 2015 Sep 17;373(22):2117–28. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug;377(7):644–57.
14. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care [Internet].* 2019 Jan 1;42(Supplement 1):S90 LP–S102. Available from: [http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement\\_1/S90.abstract](http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S90.abstract)
15. Introduction: &lt;em&gt;Standards of Medical Care in Diabetes—2019&lt;/em&gt; Diabetes Care [Internet]. 2019 Jan 1;42(Supplement 1):S1 LP–S2. Available from: [http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement\\_1/S1.abstract](http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S1.abstract)
16. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan;380(4):347–57.
17. K. AD, S. BR, A. AM, B. BA, D. GZ, J. HE, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation [Internet].* 2019 Aug 31;0(0):CIR.0000000000000678. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>

# KONUŞMA METİNLERİ

## ÇOCUKLUK ÇAĞINDA AKUT GASTROENTERİT VAKALARININ BİRİNCİ BASAMAKTA YÖNETİMİNİN ÖNEMİ

EDA GÜL ŞAHİN

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Akut gastroenterit (AGE) dışkı kıvamının yumuşaması ve/veya sıklığının artması (günde 3 veya daha fazla) olarak tanımlanır. Ateş veya kusma eşlik edebilir. İshal genel olarak 7 günden daha kısa sürer ve 14 günü aşmaz. İki haftadan daha kısa süren ishal ve kusma ataklarının tümü akut gastroenterit olarak adlandırılır (1)

Özellikle yeterli rehidrasyon tedavisi alan sağlıklı bireylerde hastalık kendini sınırlar ve kendiliğinden iyileşir. Ancak, küçük çocuk ve bebeklerde morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Bu nedenle birinci basamakta gastroenteritin tedavisi özellikle çocuk yaş grubunda birinci basamak hekimleri tarafından atlanmadan yapılmalıdır.(2)

**OLGU:** 18 aylık erkek hasta, Ankara'dan geliyor.

**Şikayet:** günde 3 kez sulu dışkılama

**Hikaye:** ateş yoktu, bulantı – kusma yoktu, dışarıda yemek yeme öyküsü yoktu, ateş olmamıştı, dışkıda kan mukus görülmemişti, ailede gastroenterit öyküsü yoktu, 10 gün önce üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle antibiyotik kullanımı mevcuttu, eşlik eden başka bir şikayeti yoktu.

**Öz geçmişi:** Özellik yok

**Soy geçmişi:** Özellik yok.

**Fizik muayenesi:** Genel Durum: İyi, bilinç açık, oryante, koopere

**Vital Bulgular:** Nabız:65/dk TA: 100/70 mm Hg

**Cilt:** Doğal Baş-Boyun: Doğal Solunum Sistemi:Doğal KVS: Doğal. Abdomen: barsak sesleri hiperaktif, ele gelen kitle yok. Ekstremiteler: Doğal Nörolojik Muayene: Doğal

Hastaya tarafımızca tetkik yapılamadığı bilgisi verildi, dışkıda kan mukus görülmesi durumunda üst basamak başvurusu yapması gerektiği ve rehidratasyonun önemi anlatıldı.Hastaya probiyotik desteği sağlandı ve kontrole çağırıldı.

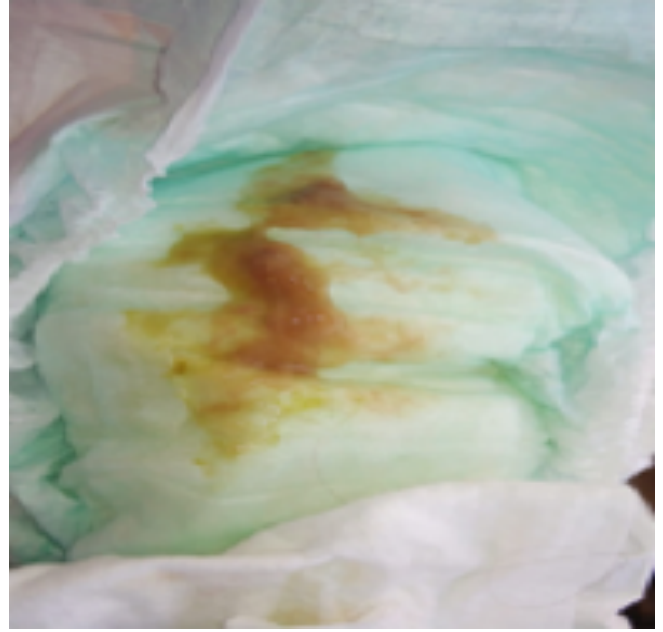
Hasta 2 gün sonra yüksek ateş, dışkı sayısının artması, dışkıda mukus ve kan görülmeye başlanması nedeniyle , bir üst basamağa başvurmuş, hastadan üst üste her gün dışkı örneği verilmesi istenmiş.



# KONUŞMA METİNLERİ



**Resim 1:** AGE öyküsü olan hastanın 2. gün kanlı mukuslu dışkı örneği



**Resim 2:** hastanın 7. gün dışkı örneği

## TETKİKLER

- Glukoz 75
- Üre 20
- Kreatinin 0.49
- Ürik Asit 5.0 mg/dL
- Bilirubin (Total) 0.6 mg/
- Bilirubin (Direkt) 0.1 mg/dL
- Bilirubin (İndirekt) .5 mg/dL
- Sodyum (Na) 130 mmol/L
- Potasyum 3.7 mmol/L
- Klorür (Cl) 99 L mmol/L
- Kalsiyum (Ca) 9.9 mg/dL Fosfor (P) 4.6
- Magnezyum 2.1 mg/dL
- ALT 17
- AST 48
- GGT 10 U/L
- Alkalen Fosfataz (ALP) 184 H U/L
- Amilaz 34 U/L
- Lipaz 5 U/L
- Crp (Turbidimetrik) 86.9 H mg
- Gaitada Gizli Kan Aranması: Negatif
- Gaitada Amib-GiardiaAranması: Parazit

Hasta tarafıma kontrole geldiğinde dış merkezde antibiyotik başlanmış, beslenme takviyesi verilmiş ateş kontrolü sağlanmıştı. Hastanın gastroenteriti 10 gün devam etti.

**SONUÇ:** Gastroenterit özellikle çocuklarda ciddi su kaybıyla giden hastanın semptomatik tedavisi sağlanmadığı zaman hayatı tehdit eden sonuçlar yaratan ciddiye alınması gereken bir hastalıktır, özellikle birinci basamak hekimleri gastroenteritli hastaların takibini hastanın öyküsüne göre sıkı bir şekilde yapmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematicanalyses. Lancet 2010; 375: 1969-87.
2. Zafer Kurugöl, İlker Devrim, Derleme:Gastrointestinal Enfeksiyonlar, J Pediatr Inf 2014; 8: 71-81

# KONUŞMA METİNLERİ

## SESSİZ KLİNİKLİ BİR TİP 1 DİYABETES MELLİTUS OLGUSU

ELİF HİHAL ÜNVERDİ

SAKARYA KOCAALİ YENİMAHALLE AİLE SAĞLIĞI MERKEZİ

**Giriş:** Diyabetes Mellitus (DM) insülin eksikliği, insülin direnci veya her ikisinin birlikteliği sonucu kanda glukoz seviyesinin yükselmesine bağlı olarak kronik ve akut komplikasyonlara neden olabilen sistemik bir hastalıktır. 2002 yılında yapılan TURDEP çalışması ile ülkemizde DM prevalansı %7,2 olarak saptanmış olup; 2012 tarihli TURDEP-2 çalışmasıyla DM prevalansının %13,7'ye çıktığı görülmüştür<sup>1,2</sup>.

Dünya çapında tanı konulan diyabet vakalarının %90-95'ini tip 2 DM, %5-10'unu tip 1 DM ve geri kalan %2-3'ünü ise diğer diyabet formları oluşturmaktadır. Hem tip 1 DM hem de tip 2 DM'nin klinik başlangıç şekilleri ve ilerleme süreçleri heterojendir. Tip 1 DM patogeneğinde riskli doku gruplarına sahip kişilerde virüsler, toksinler, emosyonel stres gibi çevresel tetikleyici faktörlerin etkisiyle otoimmüitenin ortaya çıkması ve beta hücre hasarı rol oynamaktadır<sup>3</sup>. Beta hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. İlerleyen evrelerde kanda adacık otoantikoları pozitif bulunur. Bu antikolar, genellikle birinci yılın sonuna doğru kanda kaybolur. Genel olarak tip 1 diyabetin, çocuk ve gençlerde akut hiperglisemi veya diyabetik ketoasidoz ile başladığı, buna karşılık tip 2 diyabetin erişkinlerde hafif ve nispeten yavaş seyirli olarak başladığı kabul edilse de tanı sırasında bazı olgular bu ayırımı uymayabilir. Tip 1 DM'de beta hücre hasarı oldukça değişken olduğundan hastalar; erken çocukluk döneminde ketoasidozla, genç yaşlarda (erken dönemde) orta derecede bir hiperglisemi veya ileri yaşlarda tanı almadan başvurabilirler. Klinik diyabete ilerleme hızı, otoantikoların sayısı, antikorun kanda ilk saptandığı yaş, antikorun özgüllüğü ve titresine bağlıdır; açlık kan glukozu ve HbA1c ketoasidoz gelişmesinden çok önce yükselir<sup>4</sup>.

**Olgu:** 21 yaşında kadın hasta, öğrenci, Ankara'da yaşıyor.

Genel kontrol amacıyla aile hekimliği polikliniğine başvurdu.

Babasinda diyabet olan hastanın diyabete yönelik semptomları sorgulandığında ara ara olduğunu söylediği sık idrara çıkma dışında ağız kuruluğu, halsizlik, deri vulva ve idrar yolu enfeksiyonu öyküsü, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, görme bulanıklığı, kaşıntı yoktu. Kendi isteğiyle iki kg vermişti. Hipoglisemik-hiperglisemik acil öyküsü yoktu. 1 yıl önce görme kusuru nedeniyle göz muayenesi olmuş ancak retinopatisi olup olmadığını bilmiyordu.

**Özgeçmiş:** Özellik yok.

**Soygeçmiş:** Baba 50 yaşında Tip 2 DM tanısı almış. 10 yıldır oral antidiyabetik tedavisi alıyormuş, ilerleyen zamanlarda tedaviye insülin eklenmiş. Annesinde guatr varmış.

**Fizik Muayene:** Boy 164 cm, kilo 63 kg, vücut kitle indeksi 23 kg/m<sup>2</sup>, tansiyon 120/80 mmHg idi.

**Genel Durum:** İyi-oryante, koopere idi.

**Cilt:** Doğal.

**Baş-boyun:** Trakea orta hatta. Tiroid palpabl, ele gelen nodül yok. Boyunda şişlik, kızarıklık yok.

# KONUŞMA METİNLERİ

**Kardiyovasküler Sistem:** S1 ve S2 ritmik. Ek ses ve üfürüm yok.

**Solunum Sistemi:** Her iki hemitoraks solunuma eşik katılıyor ral, ronküs yok.

**Batın:** Santral obezite, stria, hassasiyet, rebound, defans yok. Traube açık.

**Nörolojik Muayene:** Hastanın bilinci açık, koopere ve oryante. Kraniyel sinirler intakt. Duyu muayenesi doğal. Motor muayene doğal, kuvvet kaybı yok. Derin refleksler normoaktif.

**Ekstremiteler:** Doğal, bilateral nabızlar alınıyor, pretibiyal ödem yok.

## Laboratuvar

### Tam Kan Sayımı

- ERİTROSİT -4,24 x10<sup>6</sup>/µL
- HEMOGLOBİN -13,6 gr/dL
- HEMATOKRİT -40,2 %
- MCV -94,8 fL
- MCH -32,1 pg
- MCHC -33,8 g/dL
- RDW -13,2 %
- LÖKOSİT- 5,7 x10<sup>3</sup>/µL
- TROMBOSİT- 333x10<sup>3</sup>/µL

### Biyokimya-Hormon

- **Glukoz (Açlık) - 180 mg/dL**
- **HbA1c: 7,7**
- İnsülin (Açlık) - 5,46 µU/ml
- ALT-14 U/L
- TSH - 1,627 uIU/mL
- Albumin- 4,86 g/dL
- Kreatinin- 0,57 mg/dL
- Sodyum- 137 mEq/L
- Potasyum- 4,51 mEq/L
- Kolesterol, Total - 194 mg/dL
- Kolesterol, HDL - 65 mg/dL
- Kolesterol (LDL) - 119 mg/dL
- Trigliserid - 66 mg/dL
- Fosfor- 3,50 mg/dL
- Kalsiyum- 9,96 mg/dL
- 25-OH Vitamin D - 11,73

### Tam İdrar Tetkiki

- pH - 5,0
- Dansite - 1,023
- Protein - NEGATİF
- Glukoz - NEGATİF
- Keton - NEGATİF
- Bilirubin - NEGATİF
- Urobilinojen-NEGATİF
- Hemoglobin-NEGATİF
- Lökosit - NEGATİF
- Nitrit - NEGATİF

Açlık glukozu 180 mg/dl ve HbA1c düzeyi 7,7 gelen hasta diyabet tipinin netleştirilmesi ve tedavisinin düzenlenmesi amacıyla Endokrinoloji bölümüne konsülte edildi. Endokrinoloji bölümünde yapılan tetkiklerinde C-peptid düzeyi 1,67 ng/ml olan, anti islet cell antikor ve anti GAD antikor pozitifliği saptanan hastaya tip 1 DM tanısı kondu. Diyet ve insülin eğitimi verilen hastaya insülin glarjin 8 ünite ve günde üç kez insülin aspart 4-5 ünite başlandı. Hasta aynı zamanda Tip 1 DM'ye eşlik edebilen otoimmün hastalıklar açısından da tarandı. Takiplerinde insülin ihtiyacı artan hastanın insülin dozları yükseltilecek kan şekeri regülasyonu sağlandı ve hastanın Hba1c düzeyi 6,5'e geriledi.

**SONUÇ:** Olgumuzda da görüldüğü üzere gürültülü semptomlarla ve hiperglisemik acillerle prezente olmayan erişkin Tip 1 DM olgularına rastlanabilmektedir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, ileri yaş, abdominal obezite gibi Tip 2 DM açısından risk faktörü olmayan hastalarda Tip 1 DM ihtimali de akılda tutulmalıdır. Tanı sonrası diyet ve ilaç uyumu takip edilmeli ve hastanın mikro-makrovasküler komplikasyonlar açısından yıllık taramaları koordine edilmelidir.

## Kaynaklar

1. 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. Populati- on-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epide- miology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002; 25: 1551-1556.
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yılmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP- II Study Group. Twelve-year trends in the prevalen- ce and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28:169-180.
3. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2018. Mayıs 2018 - Ankara
4. ADA. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S13-S27.

# KONUŞMA METİNLERİ

## YENİ TANI ALAN BİR ÜLSERATİF KOLİT OLGUSU

### MERT SATILMIŞ

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**Giriş:** Ülseratif kolit(ÜK) tekrarlayan ataklarla seyreden, kolon mukoza ve submukoza tabakasını tutan bir inflamatuvar barsak hastalığıdır. Ülkemizde görülme sıklığı 1,4/100.000 olarak bildirilmiştir[1]. ÜK genelde rektumu tutar ve proksimale doğru aralıksız olarak uzanır. En sık görüldüğü yaşlar 15-25 yaş, ikinci sık görülme yaşı 55-65'tir. ÜK'nin başlangıç bulgusu rektal inflamasyonla ilgili olarak kanama, aciliyet ve tenesmustur[2]. Komplikasyon dışı durumlarda ateş nadir görülür. ÜK tanısı şüphelenildikten sonra enfeksiyöz nedenlerin dışlanmasıyla birlikte yapılan endoskopinin ÜK lehine gelmesi ve patolojinin de bu tanıyı desteklenmesi sonucunda konur[2]. ÜK tedavisi spesifik tanı, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve hastalık prognozu ile şekillendirilir[2].

**Olgu:** 28 yaşında erkek hasta, memur, evli, Ankara'da yaşıyor.

Şikayeti: Karın ağrısı, ishal

**Hikayesi:** Hasta 2-3 gündür olan karın ağrısı nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Aile Hekimliği Polikliniğine başvurdu. Ağrısı karın orta bölgede oluyormuş. Yemeklerle ilişkisiz olarak 1-2 dk sürüp kendiliğinden geçiyormuş. Bulantı-kusma eşlik etmiyormuş. Ateş olmamış. Karın ağrısı nedeniyle kendisi 1 gün önce metranidazol kullanmış ve sonrasında ishal başlamış. Yaklaşık bir günde 4-5 kez tuvalete çıkıyormuş. Dışkı sıvı kıvamdaymış ve renk değişikliği yokmuş.

Dışkısında mukus benzeri yapılar görmüş. Dışkıya bulaşık şekilde kan görmemiş fakat dışkılama sonrası peçeteye bulaşık şekilde açık kırmızı renkte kan görmüş. Daha öncesinden hemoroid tedavisi (diosmin-hesperidin) almış fakat şu anda kullanmıyormuş.

Hasta yaklaşık 3 ay önce benzer şikayetler ile gastroenteroloji polikliniğine başvurmuş. Kan, idrar ve dışkı tetkikleri yapılmış ve 3x1 trimebutin maleat ile 1x1 rabeprazol başlanmış. O dönemde şikayetleri gerilemiş.

Özgeçmişi: Özellik yok.

Soygeçmişi: Özellik yok.

#### Fizik Muayenesi:

Genel Durum: İyi, bilinç açık, oryante, koopere

Boy:176 cm Vücut Ağırlığı: 76 kg

TA: 110/70 mmHg Nb: 80/dk

Cilt: Doğal, dehidrate görünümde değil

Baş-Boyun: Doğal Solunum Sistemi: Doğal KVS: Doğal Abdomen: Bağırsak sesleri artmış.Alt kadranda hafif hassasiyet mevcut. Organomegali tespit edilmedi. Ekstremiteler: Doğal PNA:+/+ PTÖ:-/- Nörolojik Muayene: Doğal Anal Muayene: Rektal tuşede normal gaita bulaşı. Perianal bölgede fissür saptanmadı.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Laboratuvar Bulguları:

### CBC

ERİTROSİT -  $4,94 \times 10^6/\mu\text{L}$   
HEMOGLOBİN - 14,8 gr/dL  
HEMATOKRİT - 43,3 %  
MCV - 87,7 fL  
RDW - 12,6 %  
MCH - 30,0 pg  
MCHC - 34,1 g/dL  
**LÖKOSİT -  $14,5 \times 10^3/\mu\text{L}$**   
LENFOSİT# -  $2,1 \times 10^3/\mu\text{L}$   
**MONOSİT# -  $1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$**   
**NÖTROPİL# -  $10,9 \times 10^3/\mu\text{L}$**   
TROMBOSİT -  $221 \times 10^3/\mu\text{L}$

### Anemi Paneli:

#### Demir - 24 $\mu\text{g/dL}$

Demir Bağlama Kapasitesi, Doymamış (UIBC) - 320  $\mu\text{g/dL}$

Demir Bağlama Kapasitesi, Total (TIBC) - 344  $\mu\text{g/dL}$

#### Transferrin Saturasyonu (%) - 7 %

Ferritin - 48,8  $\mu\text{g/L}$

### Gaita Tetkikleri:

Dışkıda Parazit : -

Boyalı mikroskopik inceleme (Gram, M.mavisi, Wright, Ziehl-Neelsen, vb) - ORTA RBC, AZ PMNL GÖRÜLDÜ.

Dışkı Kültürü Aerob: SALMONELLA VE SHIGELLA TÜRLERİ ÜREMEDİ

### C-Reaktif Protein (CRP) - 8,16 mg/dL

Hastaya akut gastroenterit tanısıyla lansoprozol 30 mg 1x1, 60 mg alverin sitrat/300 mg simetikon 3x1, 500mg siprofloksasin 500mg 2x1 ve probiyotik (Saccharomyces boulardii) reçete edildi. Karın ağrısı ve diyare ile ilişkili acil durumlar anlatıldı. Şikayetlerin devamı halinde gastroenteroloji poliklinik kontrolü önerildi.

Hasta 1 hafta sonra yaklaşık son 2 gündür günde sıklığı 30'u bulan kanlı ishal şikayeti ile acil servise başvurmuş. Hasta gastroenterolojiye danışılmış ve acil serviste gastroenteroloji konsültanının önerdiği tetkikler yapılmış.

### CBC

ERİTROSİT -  $4,94 \times 10^6/\mu\text{L}$   
HEMOGLOBİN - 14,8 gr/dL  
HEMATOKRİT - 43,3 %  
MCV - 87,7 fL  
RDW - 12,6 %  
MCH - 30,0 pg  
MCHC - 34,1 g/dL  
**LÖKOSİT -  $14,5 \times 10^3/\mu\text{L}$**   
LENFOSİT# -  $2,1 \times 10^3/\mu\text{L}$   
**MONOSİT# -  $1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$**   
**NÖTROPİL# -  $10,9 \times 10^3/\mu\text{L}$**   
TROMBOSİT -  $221 \times 10^3/\mu\text{L}$

### Biyokimya:

Globulin - 4,11 g/dL  
Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı -  $>60 \text{ mL/dk/1.73m}^2$   
ALT - 28 U/L                      AST - 19 U/L  
ALP - 95 U/L                      GGT - 69 U/L  
LDH - 216 U/L  
Protein, Total (kan) - 8,15 g/dL  
Albumin (Kan) - 4,04 g/dL  
Bilirubin, total - 0,44 mg/dL  
Bilirubin, indirekt - 0,37 mg/dL  
Bilirubin, direkt - 0,071 mg/dL  
Üre azotu (BUN) - 14,93 mg/dL  
Ürik asit - 7,59 mg/dL  
Kreatinin (kan) - 0,88 mg/dL  
Na - 136 mEq/L                      K - 3,32 mEq/L  
Cl - 100 mEq/L                      Fosfor, - 2,91 mg/dL  
Kalsiyum, Total - 9,64 mg/dL

aPTT - 24,446 Sn

Protrombin Zamanı - 11,830 Sn

INR - 1,032

Parazitoloji: Dışkıda parazit veya amip görülmedi.

Helicobacter pylori antijeni (Gaita) - NEGATİF

Clostridium difficile toxin B PCR - NEGATİF

GGK 1. Gün: 50.002 POZİTİF ng/mL

GGK 2. Gün: 14734 POZİTİF ng/mL

GGK 3. Gün: 1751 POZİTİF ng/mL

### Sedimentasyon (ESR) - 39 mm/saat C-Reaktif Protein (CRP) - 11,0 mg/dL

**Fleksibl Sigmoidoskopi:** Kolonoskop ile terminal ileuma kadar geçildi, 10 cm ilerlendi. İleum mukozası hiperemik, ödemliydi. İleumda 2 adet tabanı beyaz eksudalı 0,5 cm lik ülserler izlendi. Çekum, çıkan kolon yer yer kirliydi, yaklaşık %70 i değerlendirildi. Mukoza hiperemik, ödemliydi. Submukozal damar ağları kaybolmuştu. Terminal

# KONUŞMA METİNLERİ

ileum ve çıkan kolon proksimalinden Tbc? nedeniyle SF e biyopsiler alındı. Hepatik fleksuradan anal kanala kadar olan tüm kolon mukozası hiperemik, ödemli ve frajildi. Submukozal damar ağları kaybolmuştu, yaygın olarak erozyonlar ve derin ülserlerle karakterizydi. Endoskopik Tanı: Terminal ileit, ileumda ülserler, Pankolit, **Ülseratif kolit?** (endoskopik mayo skoru 3) (Alınan Bx sonucu: 1- Erode fokal aktif ileit, terminal ileum, 2- Diffüz aktif kolit, transvers kolon, 3- Diffüz aktif kolit, inen-sigmoid kolon)

Şeklinde gelmesi ve hastanın günde 30'u bulan ishalleri olması üzerine hasta ÜK tedavisi düzenlenmesi için dahiliye servise yatışı planlanmış. Hastaya yatışta 1x 40 mg prednizolon, 1x 50 mg azatiyoprin, PPI, 3x 500 mg metronidazol, gece yatmadan 4 gram mesalazin lavman yapılması önerilmiş.

Hastanın yatış esnasında planlanan tedavi altında kanlı ishalleri 3. Gün günde 5'e, 5.gün günde 1'e kadar gerilemiş ve hasta pantoprazol 40 mg 1x1, azatiyoprin 50 mg 1x1, mesalazin lavman 1x1, metilprednizolon 40mg/gün (azaltma şeması ile birlikte) taburcu edilmiş ve gastroenteroloji poliklinik kontrolü önerilmiş.

**SONUÇ:** ÜK birinci basamak pratiğinde sık karşımıza çıkan bir hastalık olmasa da tekrarlayan veya tedaviye dirençli diyaresi olan genç hastalarda özellikle rektal kanama da mevcutsa ayırıcı tanıda mutlaka akla getirilmelidir ve hasta diğer semptomlar açısından sorgulanmalıdır. Birinci basamakta ÜK'ten şüphelenildiği zaman hastaya gerekli tetkikler yapıp üst basamağa yönlendirilmelidir.

## Kaynaklar

1. GÖKTÜRK, S. and Ç. KARACA, İnflamatuar Barsak Hastalıkları Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics, 2012. 5(3): p. 11-16.
2. Rubin, D.T., et al., ACG clinical guideline: Ulcerative colitis in adults. American Journal of Gastroenterology, 2019. 114(3): p. 384-413.

# KONUŞMA METİNLERİ

## NON-SPEŞİFİK SEMPTOMLARLA AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN BİR HASTADA EBV OLGUSU

MUSTAFA KUTLUHAN YURDAKONAR

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**Giriş:** Epstein-Barr virus (EBV) oldukça sık görülen yakın temas, öpüşme yoluyla bulaşan bir herpes virüstür. Dünya çapında yetişkin insanların yaklaşık %90-95'i EBV seropozitifdir(1). B hücreleri, T hücreleri, epitelyal hücreler ve myositler EBV'nin konak hücrelerdir. Herpes grubu üyesi HSV(Herpes simpleks virus) ve CMV(sitomegalovirüs) aksine sitopatik etkisi yoktur, ancak B hücrelerini transforme edebilir. EBV'nin neden olduğu klasik (tipik) EM(enfeksiyöz mononükleoz), klinik olarak; boğaz ağrısı, ateş ve lenfadenopati, serolojik olarak; heterofil antikorların varlığı, hematolojik olarak; atipik lenfositleri içeren bir mononükleer lökositozla karakterize akut bir hastalıktır(2,3). EM vakalarının çoğu, herhangi bir tedavi gerektirmeden 2-3 haftalık bir sürede kendiliğinden düzelmektedir. Nadiren splenik rüptür, Lemierre hastalığı, hava yolu tıkanıklığı gibi akut komplikasyonlara yol açabilir (4,5). Kronik aktif EBV enfeksiyonu, oral hairy lökoplaki ve lenfoproliferatif hastalıklar gecikmiş komplikasyonları arasındadır(6,7,8). EBV enfeksiyonu reaktivasyonu diğer herpes virüslere kıyasla sık görülen bir durum değildir, genellikle yaşam boyu latent enfeksiyon olarak kalır. Fakat bazen B hücre lenfomaları, T hücre lenfomaları, Hodgkin lenfoma, nazofaringeal karsinom gibi çeşitli malignitelere ve özellikle nakil olan hastalarda ciddi lenfoproliferatif bozukluklara yol açabilmektedir(9). EM hastalarının büyük kısmında karaciğer enzimleri hafif oranda yükselir. Farenjit ile birlikte yükselmiş karaciğer enzimleri varlığında EM düşünülmelidir. Erişkinlerde fulminan hepatite sebep olan EM vakaları rapor edilmiştir (10)

### 20 yaş erkek hasta, öğrenci, Ankara'da yaşıyor

**Şikayeti:** Göz kapaklarında şişlik

**Hikayesi:** Bilinen hastalığı, kullandığı ilaç olmayan hasta 10 gün önce üşüme, titreme, ateş ve boğaz ağrısı şikayeti ile dış merkezde acil servise başvurmuş ve hastaya penisilin IM yapılmış, ayrıca Klamoks(amoksisilin+klavulonik asit) ve Theraflu(parasetamol+fenilefrin+klorfeniramin maleat) yazılmış. IM Penisilin sonrası allerjik reaksiyon gelişmemiş.

Verilen tedaviye rağmen gözlerindeki şişlik devam eden hasta bu nedenle acil servis başvurusundan 5 gün sonra dış merkezde göz doktoruna başvurmuş. allerjik bir reaksiyon olabileceği söylenmiş ve Deloday(desloratadin) 1\*1 ve Maxidex(dexametazon) göz damlası yazılmış. 5 günlük tedavi sonrası şikayetlerinde gerileme olmaması nedeniyle polikliniğimize başvuruyor.

Hastada kaşıntı, ürtiker, nefes darlığı gibi diğer allerjik belirtiler sorgulandı ve hasta bu tip şikayetlerinin olmadığını belirtti. Ayrıca astım, allerjik rinit ve ekzema öyküsünün de olmadığını söyledi.

Göz kapağı şişliği nedeniyle hasta akut böbrek yetmezliği semptomları açısından da değerlendirilerek baş ağrısı, hematüri, idrar çıkışında azalma, nefes darlığı, bacaklarda şişlik gibi belirtiler sorgulandı. Hasta bu belirtilerin de olmadığını ifade etti.

Özgeçmiş: Özellik yok.

# KONUŞMA METİNLERİ

**Soygeçmiş:** Ailede allerji öyküsü yok. Genetik geçişli hastalık öyküsü yok. Babası 2012'de batından kitle eksizyonu (benign kitle olduğu söylenmiş)

**Kullandığı ilaç:** Devamlı kullandığı ilaç yok. Daha önce şikayetleri nedeniyle reçete edilen deloday ve maxidex kullanıyor.

**Fizik muayenesi:**

**Genel durum:** İyi, bilinç açık, oryante, koopere

**Vital bulgular:** Nabız: 84, TA: 110/70 mm Hg, Ateş: 37.0 C

**Baş-boyun:** Göz kapaklarında şişlik mevcut, sağ tonsilde kript ve sol servikal LAP 1-1.5 cm boyutlarında

**Solunum sistemi:** Ral yok. Ronküs yok. Her 2 AC solunuma eşit katılıyor.

**Kardiyovasküler sistem:** Boyun venöz dolgunluk yok. S1+, S2+. Ek ses, üfürüm yok.

**Abdomen:** Defans, Rebound yok. Traube kapalı. Organomegali tespit edilmedi.

**Ekstremiteler:** PTÖ: -/-, Periferik nabızlar +/-

Hastada öncelikle ÜSYE sonrası gelişebilecek post streptokoksik glomerulonefrit olabileceği düşünüldü. Geniş biyokimya ve idrar tetkikleri istendi.

## LABORATUVAR

### CBC

- HEMOGLOBİN - 14,3 gr/dL
- MCV - 87,1 fL
- **LÖKOSİT - 20.0 x10<sup>3</sup>/µL**
- **LENFOSİT - 16,5 LENFOSİT - %82,6**
- TROMBOSİT- 229x10<sup>3</sup>/µL
- SEDİM: 11
- CRP: **2,31**
- **BİYOKİMYA**
- KREATİNİN-0,82
- BUN-11,2
- GFR>60
- ALBUMİN-4.2
- PROTEİN-7,3
- **ALT:367**
- **ALP: 227**
- BİLİRUBİN T/İ: 0,97/0,23
- **AST:232**
- **GGT:196**

### TAM İDRAR TETKİKİ

- ÜROBİLİNOJEN: ++
- ERİTROSİT: 0
- GLUKOZ: 0
- **BİLİRUBİN: +**
- LÖKOSİT: 0
- **PROTEİN: +**
- NİTRİT:0



# KONUŞMA METİNLERİ

Tetkiklerde saptanan lenfositoz ve 3 katından fazla olan KCFT yüksekliği sonrasında hastanın kullandığı tüm ilaçlar kesilerek genel dahiliye bölümüne acil konsülte edildi.

Genel dahiliye bölümünde yapılan tetkiklerde viral markerları negatif, EBV IgG pozitif olarak tespit edildi. KCFT artışı devam etmekteydi ALT - 502 U/L AST - 306 U/L

Sonrasında yapılan tetkiklerde otoimmün hepatit markerları negatif, LKM(Liver Kidney Mikrozomal) antikor, anti-HEV negatif, tTG(doku transglutaminaz) IGA ve anti-endomisyum IGA negatif olarak tespit edildi, seruloplazmin, alfa 1-antitripsin, serum IGA, IGG, IGM normal değerlerdeydi.

Hastanın hepatobiliyer USG'sinde splenomegali saptandı.

Hastanın KCFT yüksekliği EBV enfeksiyonuna sekonder düşünülüp, KCFT takibi yapılarak izlendi hasta. 1 hafta sonra ALT:211 AST: 71'e geriledi.

**Sonuç:** EBV enfeksiyonu, yol açabileceği komplikasyonlar nedeniyle akut üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile başvuran hastalarda mutlaka akılda tutulmalıdır. Olgumuzda olduğu gibi periorbital ve palpebral ödem EM'de görülebilir. Yine KCFT yüksekliği farenjiti olan olgularda EBV düşündürmelidir. EM'nin nadiren fulminan akciğer yetmezliği yapabildiği de akılda tutulmalı ve KCFT artışı ciddi seviyelerde olduğunda vakit kaybedilmeden ileri tetkik ve değerlendirmeler yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. [Dunmire SK](#) Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol.* 2018 May;102:84-92
2. [Luzuriaga K](#) Infectious mononucleosis *N Engl J Med.* 2010 May 27;362(21):1993-2000
3. [Aronson MD](#) Heterophil antibody in adults with sore throat: frequency and clinical presentation *Ann Intern Med.* 1982 Apr;96(4):505-8
4. [Aldrete JS](#) Spontaneous rupture of the spleen in patients with infectious mononucleosis *Mayo Clin Proc.* 1992 Sep;67(9):910-2
5. [Chacko EM](#) Lemierre's and Lemierre's-like syndromes in association with infectious mononucleosis *J Laryngol Otol.* 2010 Dec;124(12):1257-62
6. Straus SE The chronic mononucleosis syndrome *J Infect Dis.* 1988 Mar;157(3):405-12
7. [Thorley-Lawson DA](#) Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas *N Engl J Med.* 2004 Mar 25;350(13):1328-37
8. [Triantos D](#) Oral hairy leukoplakia: clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and clinical significance *Clin Infect Dis.* 1997 Dec;25(6):1392-6
9. Thorley-Lawson DA Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas *N Engl J Med.* 2004 Mar 25;350(13):1328-37
10. [Markin RS](#) Hepatitis in fatal infectious mononucleosis *Gastroenterology.* 1987 Dec;93(6):1210-7.

# KONUŞMA METİNLERİ

## NADİR GÖRÜLEN BİR OLGU İLE PRİMER AMENOREYE YAKLAŞIM

ORHAN GÜNGÖREN

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**Giriş:** Amenore; hipotalamus, hipofiz, yumurtalıklar, uterus veya vajina disfonksiyonundan kaynaklanan geçici, intermittan veya kalıcı adet görememe durumudur<sup>1</sup>.

Genellikle primer (normal sekonder seksüel gelişim varlığında 15 yaşına kadar ya da sekonder seks karakterleri yokluğunda ise 13 yaşına kadar adet görememe)<sup>2</sup> veya sekonder (düzenli olan adetlerde  $\geq 3$  ay kesilme veya düzensiz olan adetlerde  $\geq 6$  ay kesilme olması) olarak sınıflandırılır<sup>1</sup>. Primer amenorenin en sık nedenleri gonadal disgenezi, anatomik nedenler ve konstitusyonel gecikme iken sekonder en sık sebepler kronik anovulasyon ve hipotalamik disfonksiyondur<sup>3,4</sup>. Tanı; ayrıntılı anamnez, sekonder seks karakterlerinin de değerlendirildiği fizik muayene ve ana laboratuvar incelemeleri ile konulabilir. Her iki öntanı da ilk planda gebelik testi, serum luteinize edici hormon (LH), folikül stimule edici hormon (FSH), prolaktin (PRL) ve tiroid stimule edici hormon (TSH) çalışılmalıdır<sup>5</sup>. Tedavide ise hasta ve tanıya yönelik yaklaşım esastır.

**Olgu:** 16 yaş kız hasta, lise öğrencisi, Ankara'da yaşıyor, cinsel aktif değil.

**Yakınması:** Adet görememe

**Öyküsü:** Bilinen sistemik bir hastalığı olmayan hastanın 3-4 yıl önce 1 kez lekelenme şeklinde adet kanaması? olmuş. Bunun dışında adet görmemiş. Bu şikayetiyle 7 ay önce gittiği dış merkezde bakılan hormon tetkiklerinin normal olduğu ve sonrasında adet göreceği söylenmiş. 6 ay boyunca adet göremeyince aynı yere tekrar başvurmuş, yapılan Pelvik USG "Uterus izlenmedi. Her iki over izlenmedi. Sol böbrek ektopik olup pelvis solunda izlenmiştir" olarak raporlanmış ve herhangi bir tedavi başlanmamış. Hasta tarafımıza yönlendirildi.

Hasta sekonder seks karakterleri açısından sorgulandığında; meme büyümesi, aksiller ve pubik kıllanma 12-13 yaşlarında başlamış.

Boy uzamasında artış olmamış. Kilo alımında ise artış olduğunu belirtti. (2 yıl içinde 15 kg artış).

Ek olarak hastada halsizlik ve yorgunluk şikayeti mevcuttu. İshal-kabızlık, kusma, poliüri, polidipsi ve soğuk intoleransı tariflemedi. Saç dökülmesi varmış.

Elindeki hormon sonuçları TSH:1.33 uIU/ml, FSH:5.72 mIU/ml, LH: 4.58 mIU/ml, E2: 25.56 pg/ml, Prolaktin 11.26 ng/ml olarak rapor edilmişti.

**Özgeçmiş:** Özellik yok

**Soygeçmiş:** Anne ve baba 3. derece akrabalar. Annesinin dördüncü gebeliği nöral tüp defekti nedeniyle sonlandırılmış, beşincisi ise abortus.

Anne menarş yaşı 12 yıl. Adetleri düzenli. Babasının halası adet görmemiş. Amcasının çocukları 17-18 yaşında menarş olmuş. Babaannede adet düzensizliği varmış, 26 yaşından sonra adet görmemiş, lösemi nedeni ile ex olmuş.

# KONUŞMA METİNLERİ

**Fizik muayene:** VA: 60.5 kg (50-75p), Boy: 150 cm (<3p, 3p:151 cm), Kan Basıncı: 110/60 mmHg

Genel durumu: İyi, koopere oryante. Baş boyun: Orofarenks doğal, tiroid nonpalpabl, LAP yok. Solunum sistemi: Bilateral akciğerler dinlemekle doğal, ral ronküs yok. Kardiyovasküler sistem: S1+ S2+ ek ses yok üfürüm yok. Batın: Rahat, defans rebound hassasiyet yok, organomegali yok. Ekstremiteler: Doğal. Genitoüriner: Ürogenital katlantılar ve bilateral inguinal bölgede gonad palpe edilmedi. Kliteromegali yok. Üretral ve vajinal açıklık ayrı ayrı görüldü. Pubik kıllanma evresi: 4-5, meme gelişimi: 5.

Abdominopelvik USG "Uterus ve over izlenmedi, sol ektopik böbrek ve sağ multikistik displastik böbrek" olarak raporlandı.

Hasta Çocuk Endokrin ve Çocuk Nefroloji'ye yönlendirildi.

**Çocuk Nefroloji:** BFT normal , takip edilecek. 3 ay sonra kontrol şeklinde muayene kapatıldı.

**Çocuk Endokrin:** Kortizol - 8,08 µg/dL ACTH - 12,8 pg/mL Testosteron - 26,62 ng/dl DHEA-SO4 - 125,4 ug/dL 17-OH Progesteron (Ped. Endokrinoloji) - 0,80 ng/mL Estradiol (E2) - 19 pg/mL FSH - 5,28 mU/mL LH - 3,56 mU/mL DHEA (LCMS) - 1,45 ng/mL DHEAS (LCMS) - 48 mcg/dL Androstenedion (LCMS) - 23,7 ng/dl Testosteron (LCMS) - 24,2 ng/dl Prolaktin - 20,06 ng/ML

**Pelvik MR:** "Pelvik ektopik sol böbrek, sol böbrekte lokalize kaliektazi alanı ve komşuluğunda parankimal incelleme. Uterin agenezi. Sağ parakolik alanda, sağ psoas kası anterolateral komşuluğunda içerisinde kistlerin de izlendiği yumuşak doku görünümü (sağ multikistik displastik böbrek?, sağ over?). Sol over sol parakolik alanda izlenmiştir. " olarak raporlandı ve genetik konsültasyonu istendi.

**Genetik:** Karyotip analizi: 46,XX.

Müllerian anomali nedeni ile ek anomali araştırılması amacıyla servikal ve torakal 2 yönlü grafi istendi ve değerlendirme için radyolojiye konsulte edildi. Eşlik edebilecek kardiyak defektler açısından ise kardiyoloji konsültasyonu istendi.

Servikal ve torakal vertebraların iki yönlü grafileri; C7-T6 arasında tüm vertebraları ilgilendiren posterior füzyon anomali, hemivertebra, füzyon veya kelebek vertebra tarzında multipl konjenital vertebra anomalileri izlenmiştir. Sağda 4. Ve 5. Arka kostalar füzyon göstermektedir. Sol tarafta üst kostalar asimetric görünüm vermektedir. L5 vertebrada posterior füzyon defekti ile uyumlu olabilecek görünüm mevcuttur. (spinal bifida okkulta). Meme gölgeleri hasta yaşı ile uyumsuz, orta-alt abdomene kadar inmektedir.

**Kardiyoloji:** EKO sonucu: PFO.

Tetikler sonucunda hastada müllerian yapıarda anomali, renal anomali ve vertebra defektleri olması nedeniyle ile MURCS düşünüldü. Bundan sonraki tedavisi için gerekli açıklama ve önerilerde bulunuldu.

**Sonuç:** MURCS, (MU) llerian, (R) enal, (C) ervikotorasik (S) omit anormallikleri içeren, öncelikle genitoüriner sistemi etkileyen MRKH (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) Sendromu varyantı olan primer amenore sebebidir<sup>6,7</sup>. MRKH veya müllerian gelişim eksikliği, primer amenore olgularında düşünülmesi gereken tanılardandır. Bu olgularda vajinal hipoplazi veya aplazi karakteristiktir, genellikle uterus ve tubalar da yoktur. Nadiren uterus olabilir ancak introitus ile bağlantısı yoktur. Over fonksiyonu ve gelişim normaldir. Görülme sıklığı yaklaşık 5000 yeni kız doğumunda 1'dir<sup>8</sup>. Uterus yokluğu normal dişi görünümde sadece iki durumda karşımıza çıkar: androjen insensitivitesi ve müllerian agenezis. Müllerian agenezis normal pubik ve aksiller kıllanma ve 46,XX karyotip ile kolayca ayırt edilir. Müllerian agenezis nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak antimüllerian hormon veya antimüllerian hormon reseptör genlerinde mutasyonların neden olduğu düşünülmektedir. Müllerian agenezis olgularında prematür ovaryan yetmezlik daha sık görülmektedir. MRKH sendromuna yaklaşık % 13 oranında üriner sistem anomalileri ve % 12 oranında iskelet sistemi anomalileri eşlik edebilmektedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Primer amenore şikayeti ile başvuran olgularda, sekonder seks karakterlerinin gelişmiş olup olmadığının tespiti çok önemlidir ve bunun fizik muayene ile anlaşılacağı gerçeği de fizik muayenenin önemini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Deligeoroglou E, Athanasopoulos N, Tsimaris P, et al. Evaluation and management of adolescent amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1205:23.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2006; 86:S148.
3. Reindollar RH, Byrd JR, McDonough PG. Delayed sexual development: a study of 252 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:371.
4. Reindollar RH, Novak M, Tho SP, McDonough PG. Adult-onset amenorrhea: a study of 262 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:531.
5. Laufer MR, Floor AE, Parsons KE, vd. Yetişkin başlangıçlı amenore olan kadınlarda hormon testi. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 40: 200.
6. Duncan PA, Shapiro LR, Stangel JJ, Klein RM, Addonizio JC. The MURCS association: Mullerian duct aplasia, renal aplasia. *J Pediatrics*. 1979; 95(3):399
7. Mahajan P, Kher A, Khungar A, Bhat M, Sanklecha M, Bharucha BA. MURCS association--a review of 7 cases. *J Postgrad Med*. 1992; 38:109
8. Leon Speroff and Marc A. Fritz. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Amenorrhea. 7. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:401-465.

# KONUŞMA METİNLERİ

## BİR OLGU İLE AİLE HEKİMLİĞİNE SARILIK ŞİKAYETİYLE BAŞVURAN HASTANIN KANSER TANISI ALMASI VAKASI

### ÖZGE MIHCI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

Sarılık, serum bilirubin seviyesi dL başına 3 mg'ı aştığında gerçekleşir. Sadece fizik muayene ile tespit etmek zor olabilir. Akut sarılık sıklıkla önemli altta yatan hastalığın bir göstergesidir ve intrahepatik ve ekstrahepatik etiyo- lojilere ikincil olarak ortaya çıkar. 700'den fazla kişiden oluşan geriye dönük bir çalışma, erişkinlerde akut sarılık vakalarının çoğunun (% 55) viral hepatit, alkolik karaciğer hastalığı ve ilaca bağlı karaciğer hasarı gibi intrahepatik hastalıklardan kaynaklandığını bulmuştur. Akut sarılık vakalarının kalan% 45'i ekstrahepatik olup safra taşı has- talığı, hemoliz ve malignitedir (1)

Pankreas kanseri daha ziyade erkeklerde görülen, ileri yaşlarda daha sık (40-85 yaş) ortaya çıkan, agresif seyir- li, ölümcül malign kanserlerden biridir (2). Erkek ve kadınlarda görülme sıklığı yaklaşık eşit düzeydedir. Son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır. Tüm kanserlerin %2'sini ve kansere bağlı ölümlerin %5'ni oluşturmaktadır, belirti vermeden ilerleyen kanser türleri arasında, pankreas kanseri ilk sıralarda yer almaktadır. Vakaların %90'ı adenokanser yapısındadır. %10 vakada familial predispozisyon vardır. 45 yaşından sonra başlayan Diabetes Mellit- us (DM), bazen pankreas kanserinin habercisi olabilir. Pankreas kanseri bazen, akut pankreatit şeklinde de ortaya çıkabilir. Pankreas kanserinin günümüzde, genetik bir yatkınlıkla başladığı (stem cell hastalık) lehine görüşler vardır. Ailesinde veya kişinin geçmişinde, bazı kolon polip tiplerinin veya kanserinin olması, pankreas kanseri ih- timalini artırır. Erken dönemde belirti vermediği için, çok zor yakalanan ve çevresindeki organlara hızla yayılan hastalık, kanserin en ölümcül tiplerinden birisini oluşturur(3).

**Olgu:** 51 yaşında erkek hasta gözlerde sararma şikayeti ile Aile Hekimliği Anabilim Dalı Polikliniğine başvurdu. Hastadan alınan anamnez sonucunda hastanın 1 ay önce yapılan endoskopi sonucunda Helikobakter Pylori nede- niyle eradikasyon tedavisi aldığı, tedavi kesildikten sonra sararma şikayetinin başladığı ve aynı zamanda kaşıntı şikayetinin de eşlik ettiği öğrenildi. Yapılan fizik muayenede skleralar ikterikti, diğer fizik muayene bulgularında bir patolojiye rastlanmadı. Hastanın özgeçmişi sorgulandığında Diabetes Mellitus nedeniyle 7 yıldır Metformin 1000 mg kullandığı belirlendi. Soygeçmişinde özellik yoktu. Laboratuvar bulgularında ALT 305 U/L, AST 110 U/L, ALP [Alkale fosfataz] 699 U/L, GGT 1453 U/L, Bilirubin total 23,93 mg/dl, Bilirubin direkt 12,39 mg/dl olduğu görülen hastanın bakılan hepatit serolojisi normaldi. Hasta gastroenteroloji polikliniğine konsulte edildi. Orada tekrarlanan tetkiklerde ALT - 230 U/L, AST - 85 U/L ALP - 581 U/L GGT (Gamaglutamil Transferaz ) (kan) - 1331 U/L, Albumin (Kan) - 3,58 g/dL, Protrombin Zamanı (INR) - 0,99 INR ,Bilirubin direkt - 14,10 mg/dL, Bilirubin total - 28,83 mg/dL, ANA (Anti-nükleer antikor) - 1/100 AMA (Anti-mitokondriyal antikor Ab) Kalitatif - NEGATİF ASMA (düz kas antikor) -negatif , Seruloplazmin - 77,4 mg/dL di.

Abdominal CT sonucu karaciğerde belirgin metastaz izlenmediği belirtilmiştir. Portal ve hepatik venler patenttir. Safra kesesinde patoloji izlenmemiştir. İntrahepatik safra yolları dilatedir. Pankreas boyun kesiminde süperior mezenterik vene 2cm'lik bir segmentte (270 derece) infiltrasyon gösteren 4,8 cm çapında kitle izlenmekte olup, kitle distal pankreasta atrofiye neden olmuştur. Süperior mezenterik arter invazyonu izlenmemiştir. Her iki ad- renal bez, böbrekler normaldir. Hidronefroz saptanmamıştır. Paraaortik, parailyak LAP izlenmemiştir. Bağırsak

# KONUŞMA METİNLERİ

segmentleri, mezenterde patoloji izlenmemiştir. Mesane, prostat boyutu normaldir.

Pankreas başından İİAB yapılan hastanın patolojisi adenokarsinom olarak raporlanmıştır.

**Sonuç:** Genel cerrahiye opere olması için danışılan hasta ameliyat edilemeyeceği için kemoterapi ve radyoterapi alan hasta takip edilmektedir.

Aile hekimleri hastalara bütüncül olarak yaklaşan ve sorunlarını kapsamlı olarak biyopsikososyal yaklaşım çerçevesinde değerlendiren hekimlerdir. Bu bağlamda bu vaka örneğinde olduğu gibi sarılık şikâyeti ile gelen hastaların ayrıntılı değerlendirilmesi ve hastalara gerekli bilginin verilerek bir üst basamağa sevk edilmesi hastaların erken tanısı açısından uygun yaklaşım olacaktır.

## Kaynaklar:

1. Evaluation of Jaundice in Adults, MATTHEW V. FARGO, MD, MPH, Bavaria Medical Activity, Vilseck, Germany SCOTT P. GROGAN, DO, MBA, Eisenhower Army Medical Center, Fort Gordon, Georgia AARON SAGU-IL, MD, MPH, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland ,Am Fam Physi-  
cian. 2017 Feb 1;95(3):164-168.
2. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, Klein AP, Erdek MA, Fishman EK, Hruban RH.Recent progress in panc-  
reatic cancer. CA Cancer J Clin. 2013 Sep;63(5):318-48.
3. Pankreas Kanseri: Patogenez ve Tanı, Vedat GÖRAL, İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim  
Dalı, İzmir, Güncel Gastroenteroloji 18/4.

# KONUŞMA METİNLERİ

## TARAMA ESNASINDA SAPTANAN ASEPTOMATİK BİR DİYABET OLGUSU

MELTEM TUĞÇE AYAS

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**Giriş:** Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur[1]. Kronik hastalıklar içerisinde diyabet, her yaş grubu için tehdit oluşturan bir klinik tablo olarak öne çıkmaktadır. Özellikle hızlı sosyal ve kültürel değişimler, nüfusun yaşlanması, kentleşme oranındaki artış, fiziksel aktivitelerde azalma, sağlıksız yaşam tarzı ve davranış biçimleri gibi nedenlerden ortaya çıkan diyabetli birey sayısı her geçen gün artmaktadır. Diyabetin dünya çapında 425 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir[2]. TURDEP-II'ye göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının ise %13.7'ye ulaştığı görülmüştür[3].

Tip 2 diyabet, diyabetli hastaların %90'ından fazlasını oluşturur. Neden olduğu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar (miyokard enfarktüsü, inme, son dönem böbrek hastalığı, retinopati ve diyabetik ayak gibi) nedeniyle diyabet, Amerika Birleşik Devletleri(ABD)nde sağlık harcamalarının yaklaşık %14'ünü oluşturmaktadır [4].

Diyabetin ve pre-diyabetin tarama yöntemleri ile erken teşhisi, hastalığın erken dönemde tedavi edilmesine ve yaşam kalitesini düşürebilecek ciddi hastalık komplikasyonlarını önlemeye veya geciktirmeye olanak sağladığı için oldukça önemlidir.[1].

**Olgu:** 59 yaşında bilinen bir kronik hastalığı olmayan erkek hasta, aktif herhangi bir şikayeti olmadan, kontrol amaçlı aile hekimliği anabilim dalı polikliniğine başvurdu.

Hastanın diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi kronik hastalık taramasına yönelik sistem sorgulaması yapıldığında:

Poliüri, polidipsi şikayeti yoktu. Noktüri açısından sorgulandığında ise gecede 1-2 kez olan idrara çıkması olduğunu belirtti. Ağız kuruluğu, kilo kaybı, hipoglisemi ve hiperglisemi nedeniyle acil servise kaldırılma öyküsü yoktu. Gözlerinde ani görme kaybı ve bulanıklaşma, gözlerinde sinek uçuşması tarzında görüntü oluşması tariflememi. En son göz kontrolüne ehliyet değişimi için 3 yıl önce doktora başvurduğunu ve muayene sonucunun normal olduğunu belirtti. Ellerde ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, kladikasyon, ayaklarında yara, istirahat halinde çarpıntı, ishal, kabızlık gibi şikayetleri de yoktu. Hastanın en son aile sağlığı merkezine başvurusunun ise yaklaşık 10 yıl önce olduğunu belirtti.

**Öz geçmişi:** Nefrolitiazis (2008)

**Soy geçmişi:** Anne: Metastatik mide ca, 68 yaşında ex.Baba: Pnömoni nedenli hastanede yatmakta,80 yaşında.

Fizik muayenesi:

**VA:74 kg Boy:163cm VKI: 27,9 kg/m2 Kan basıncı: Sol kol: 130/90 mmHg --Sağ kol: 140/90 Genel durum:** İyi, oryante, koopere**Baş-boyun:** Saç-saçlı deri doğal. Pupiller izokorik, IR:+/+. Orofarenks doğal, Tiroid normal palpe edildi, nodül ele gelmedi. Boyunda LAP yok. Trakea orta hatta. Boyunda üfürüm yok**Solunum sistemi:** Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor, ral yok, ronkus yok.**Kardiyovasküler sistem:** S1 + ve S2 +, ritmik, ek ses yok,

# KONUŞMA METİNLERİ

üfürüm yok.**Batın:** Santral obezitesi var. Döküntü ve cilt lezyonu yok, stria yok. Bağırsak sesleri normoaktif, hassasiyet yok, defans yok, rebound yok. Ele gelen kitle yok. Traube açık. Hepatosplenomegali yok. Renal arter lojunda üfürüm duyulmadı.

**Ekstremiteler:** Doğal. PNA: +/- PTÖ: -/-

## Laboratuvar bulguları:

### CBC

**ERİTROSİT** -  $5,13 \times 10^6/\mu\text{L}$   
**HEMOGLOBİN** - 14,4 gr/dL  
**HEMATOKRİT** - 42,0 %  
**MCV** - 81,9 fL  
**MCH** - 28,1 pg  
**MCHC** - 34,3 g/dL  
**RDW** - 13,2 %  
**LÖKOSİT** -  $5,8 \times 10^3/\mu\text{L}$   
**TROMBOSİT** -  $239 \times 10^3/\mu\text{L}$

### BİYOKİMYA-HORMON

**Glukoz (sabah açlık)** - 245 mg/dL  
**Glikozile hemoglobin (HbA1c)** - 12,7  
**ALT** - 17 U/L  
**AST** - 14 U/L  
**Non-HDL Kolesterol** - 215 mg/dL  
**Üre azotu (BUN) (Kan)** - 16,65 mg/dL  
**Ürik asit** - 4,62 mg/dL  
**Kreatinin (kan)** - 0,69 mg/dL  
**GFR** >60 mL/dk/1.73m<sup>2</sup>  
**Albumin (mg/g kreatinin)** - 180,41 mg/g kreatinin  
**Kolestrol (VLDL)** - 26 mg/dL  
**Kolesterol, Total** - 281 mg/dL  
**Kolesterol, HDL** - 66 mg/dL  
**Kolesterol (LDL)** - 186 mg/dL  
**Trigliserid** - 130 mg/Dl  
**Vitamin B12** - 250 ng/L  
**TSH** - 0,558 uIU/mL  
**25-OH Vitamin D** - 15,66 µg/L

### TİT

**Kreatinin (spot idrar)** - 31,54 mg/dL  
**Renk** - Saman Sarısı  
**Görünüm** - BERRAK  
**pH** - 5,0  
**Dansite** - 1,024  
**Protein** - NEGATİF  
**Glukoz (TİT)** - +++  
**Keton** - NEGATİF  
**Bilirubin** - NEGATİF  
**Urobilinojen** - NEGATİF  
**Kan (Hb/Mb)** - NEGATİF  
**Lökosit** - NEGATİF  
**Nitrit** - NEGATİF  
**Yassı Epitel Hücre** - <1  
**Eritrosit** - 0  
**Lökosit** - <1  
**Albumin (Spot idrar)** - 5,69 mg/Dl

## Elektrokardiyografi: NSR

Tip 2 Diyabetes Mellitus(DM), Hipertansiyon(HT), Hiperlipidemi(HL) olarak değerlendirilen hasta insülin başlanması amacıyla(HbA1C: 12,7) endokrinoloji polikliniğine konsülte edildi. Aynı zamanda retinopati taraması amacıyla eş zamanlı olarak göz hastalıkları polikliniğine konsülte edildi.

Endokrinoloji tarafından yeni tanı Tip2 DM, HT, HL olarak değerlendirilen hastaya;

Diyet eğitimi (1800 kkal diyabetik kolesterolden fakir diyet) ve insülin eğitimi verilmiş.

Dörtlü insülin tedavisi başlanarak, 5/5/5 ünite Novorapid(insülin aspart), 15 ünite Lantus(insülin glarjin) şeklinde doz ayarlaması yapılmış.

1 hafta sonra 2-3 günlük 7'li kan şekeri profili ile kontrol ve 3 ay sonra HbA1c, AKŞ, ALT ve lipid paneli görülmesi planlanmıştır.

**Sonuç:** Vakamızda görüldüğü gibi hastalar, yüksek açlık kan şekeri ve HbA1c seviyelerine sahip olmalarına rağmen, gerekli tarama programlarına dahil edilmedikleri sürece tanıda gecikmelere ve bu da yaşam kalitesini düşürülebilecek mikro ve makro komplikasyonların önlenmesinde ve tedavisinde gecikmelere sebebiyet verebiliyor. Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, beden kitle indeksi (BKİ)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  olan asemptomatik kişilerin, risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırmaları gerektiği bildirilmiştir [1].



# KONUŞMA METİNLERİ

## **KAYNAKLAR:**

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2019. 2019.
2. International Diabetes Federation, IDF DIABETES ATLAS - 8TH EDITION. 2017.
3. Satman I, Tutuncu Y, Gedik S. The TURDEP-II Study Group, Diabetes epidemic in Turkey: results of the second population based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). Diabetologia, 2011. 54.
4. Mokdad AH, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. 2001(0098-7484 (Print)).

# KONUŞMA METİNLERİ

## SENKOP AYIRICI TANISINDA BİR OLGU İLE KARDİYOVASKULER NEDENLER

HİLAL AKSOY

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**Giriş:** Senkop; serebral hipoperfüzyona bağlı olarak hızlı başlangıçlı, kısa süreli ve spontan tam iyileşme ile karakterize geçici bilinç kaybıdır. Genel popülasyonda görülme sıklığı %3-%3,5 arasında değişir<sup>1</sup>. Senkop nedenleri refleks (nöral aracılı) senkop, ortostatik hipotansiyona bağlı senkop ve kardiyovaskuler senkop olarak üçe ayrılabilir<sup>2</sup>. Özgeçmişinde kardiyak yapısal bir hastalığı veya aritmisi olanlarda, prodrom olmadan ani gelişen ve spontan iyileşmeyle sonuçlanan senkoplarda, çarpıntı ve göğüs ağrısı sonucunda gelişen senkop hikayesi olanlarda, nöbet sırasında motor aktivitenin bulunmadığı hastalarda, stresli durumlarda ve egzersiz sırasında senkop geçirenlerde etyolojide kardiyolojik senkop olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve kardiyolojik inceleme yapılmalıdır<sup>3</sup>.

**Olgu:** Olgu; 21 yaş kadın hasta, üniversite öğrencisi, Ankara'dan geliyor.

**Şikayeti:** Bayılma

**Hikayesi:** Hastanın son 3 aydır 4 kere, toplamda son yıl içerisinde 8 kere bayılması olmuş. Aniden gözlerinin kararıp bilincini kaybettiğini ifade etti. Bu durum 3-4 dakika kadar devam ediyormuş. Kasılma, idrar ve dışkı kaçırma eşlik etmiyormuş. Bulantı ve soğuk terlemenin de bayılmayla birlikte olduğunu, çarpıntı hissi ve titremenin olmadığını ifade etti. Eşlik eden başka bir şikayeti(ateş, öksürük, nefes darlığı, ishal, kabızlık, baş ağrısı...) olmadığını söyledi. Günlük hayatta çevresindekiler tarafından anksiyeteli olduğunu söylediğini belirtti.

**Öz geçmişi:** Çocuklukta VSD? olduğu söylenmiş. Başka özellik yok

**Soy geçmişi:** Özellik yok.

**Fizik muayenesi:**

**Genel Durum:** İyi, bilinç açık, oryante, koopere

**Vital Bulgular:** Nabız:97/dk TA: 100/70 mm Hg

**Cilt:** Doğal Baş-Boyun: Doğal Solunum Sistemi:Doğal KVS: Periferik nabızlar net alınamadı. Abdomen: Doğal Ekstremiteler: Doğal Nörolojik Muayene: Doğal

**Laboratuvar bulguları:**

### CBC

ERİTROSİT - 4,87 x10<sup>6</sup>/µL  
HEMOGLOBİN - 14,0 gr/dL  
HEMATOKRİT - 40,2 %  
MCV - 82,6 fL  
MCH - 28,8 pg  
MCHC - 34,9 g/dL  
RDW - 12,9 %  
LÖKOSİT - 7,0 x10<sup>3</sup>/µL  
TROMBOSİT - 207 x10<sup>3</sup>/µL

### ANEMİ PANELİ

DEMİR - 113 µg/dL  
DEMİR BAĞLAMA KAPASİTESİ, DOYMAMIŞ (UIBC) - 265 µg/dL  
DEMİR BAĞLAMA KAPASİTESİ, TOTAL (TIBC) - 378 µg/dL  
TRANSFERRİN SATURASYONU (%) - 30 %  
FOLİK ASİT - 12,66 µg/L  
FERRİTİN - 21,5 µg/L  
VİTAMİN B12 - 200 ng/L  
25-OH VİTAMİN D - 20,4 µg/L

# KONUŞMA METİNLERİ

## BİYOKİMYA-HORMON

TAHMİNİ GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI - >60 mL/dk/1.73m<sup>2</sup>

ALT - 12 U/L

KREATİNİN (KAN) - 0,69 mg/dL

GLUKOZ (KAN) AÇLIK - 73 mg/dL

TSH - 1,456 uIU/mL

### Elektrokardiyografi: NSR

Hastada kardiyovasküler kökenli senkop olabileceği düşünüldü ve kardiyoloji polikliniğine konsülte edildi.

Kardiyoloji tarafından hastanın Ekokardiyografisi istendi.

**Ekokardiyografide** Sağ ventrikül komşuluğunda 14 mm sıvı tespit edilmesi üzerine hastanın kardiyak BT'si istendi.

**Kardiyak BT:** İnterventriküler septumda kapanmış VSD ile uyumlu olabilecek iki adet divertikuler görünüm, perikardiyal efüzyon. Pektus ekskavatum ve sternumun sağ ventriküle basısı.

**Sonuç:** Kardiyoloji herhangi bir medikal tedaviye başlamadı. Hastanın takibini ve sıkı aralıklarla kontrolünü önerdi.

### Sonuç

Senkop, birbirinden çok farklı birçok hastalığın ortak semptomlarından biridir. Bazı durumlarda benign bir refleksin göstergesi olabileceği gibi ciddi yapısal kalp hastalığı olan hastalarda ani ölümün habercisi olarak değerlendirilmesi gereken bir durumdur. Tüm hastalar, bu faktör gözönünde tutularak değerlendirilmeli ve uygun tetkikler ve yönlendirmeler yapılmalıdır.

### Kaynaklar:

1. Washington R. Syncope and sudden death in the athlete. Clin Ped Emerg Med 2007;8:54-58
2. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope . European Heart Journal 2018; 39: 1883-1948
3. Massin MM, Malekzadeh-Milani S, BenatarA. Cardiac syncope in pediatric patients. Clin Cardiol 2007;30:81- 85

# KONUŞMA METİNLERİ

## BİR OLGU İLE SAĞLIK MESLEK MENSUBU OLMAYAN KİŞİLER TARAFINDAN UYGULANAN GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP UYGULAMALARI İLE İLGİLİ SORUNLAR

DUYGU AYHAN BAŞER

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

Modern tıp dışındaki tedavi yaklaşımları Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda literatürde sağlığı koruma ve kronik hastalığı olanlar arasında sağlık sorunlarının çözümü konusunda alternatif tıp uygulamalarının gittikçe artan miktarlarda kullanıldığından bahsedilmektedir. Artan talep doğrultusunda bu uygulamaları yapan kişi sayısı da artmakta ve bu kişilerin denetimi güçleşmektedir. 27.10.2014 tarih ve 29158 sayılı Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği'ne göre geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının tabip ve diş tabibi yada uygulama alanında temel eğitimi bulunan sağlık meslek mensupları tarafından yapılabileceğini belirtmektedir (2). Ancak ülkemizde resmi olarak sayılarla belirtilmese de sağlık mensubu olmayan kişilerce uygun olmayan mekânlarda bu uygulamaların yapıldığı bilinmektedir.

Alternatif ve destekleyici tıp uygulamaları arasında en çok bilinen uygulamalardan olan kupa uygulamalarından, kuru kupa uygulaması "cilt üzerinde belirli noktalar üzerine kupalar yerleştirmek suretiyle oluşturulan vakum tesiri sonucunda o bölgede ciltte kabarıklık, kızarıklık, cilt altı dokuda ve kan damarlarında genleşme meydana getirerek cilt altı dokularda interstisyel sıvı artışına ve lokal ısı artışına bağlı olarak ilgili bölgede kanlanma ve dolaşım artması olarak tanımlanmaktadır (3). Burada sağlık meslek mensubu olmayan kişiler tarafından uygulanan geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları ile yaşanan bir komplikasyon olgusu anlatılacaktır.

**Olgu:** 25 yaşında kadın hasta sol sırt bölgesinde tanımlayamadığı lezyon şikayeti ile aile hekimliği anabilim dalı polikliniğine başvurdu. Hastadan alınan anamnez sonucunda hastaya sırt ağrısı nedeni ile ev ortamında bir gün önce bir akrabası (sağlık meslek mensubu olmayan) tarafından kuru kupa uygulaması yapıldığı belirlendi ve lezyonun kuru kupa uygulanan bölgede olduğu doğrulandı. Yapılan fizik muayenede sırtın sol üst bölgesinde 2\*2 boyutunda yuvarlak hiperemik, yer yer büllöz lezyonlardan oluşan ekimotik alan gözlemlendi (Resim 1). Lezyonun çevresinde inflamasyona dair bir görünüm izlenmedi. Diğer fizik muayene bulgularında bir patolojiye rastlanmadı. Hastanın özgeçmişi sorgulandığında bilinen bir hastalığının olmadığı belirlendi. Soygeçmişinde annede hipertansiyon, babada artrit olduğu saptandı. Laboratuvar bulgularında AST, ALT, kreatinin, hemogram, PT, aPTT, INR, kanama zamanı değerleri normal saptandı. Hastanın özgeçmişi ayrıntılı sorgulandığında hemostaz bozukluğunu düşündürecek bir öyküsünün olmadığı görüldü. Bir gün önce uygulanan kuru kupa uygulaması açısından hasta ayrıntılı değerlendirildiğinde hasta ilk defa geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulaması deneyimi olduğunu belirtti. Uygulamanın yapılış tekniği ve şartları sorgulandığında ev ortamında hijyenik olmayan şartlarda uygulandığı, deri üzerinde invazif bir işlem gerçekleştirilmediği, sadece kupa adı verilen materyalin deriye sıkıca bastırılıp, içindeki havanın bir vakum yardımıyla çekildiği, lezyonun uygulamadan birkaç saat sonra ortaya çıktığı ve ağrısız olduğu belirtildi. Hastaya epidermal olarak 2\*1 mukopolisakkarit polisülfat, 2\*1 gümüş sülfadiazin ve 2\*1 nitrofurazon reçete edildi. Hastaya komplikasyonlar ve acil durumlar anlatılarak yaşamı durumunda derhal başvurması gereği belirtildi, 1 hafta sonra kontrole çağrıldı. 1 hafta sonraki kontrolde hiperminin azaldığı, büllerin kaybolduğu görüldü (Resim 2). Tedavi 10 güne tamamlanarak, hastaya geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarında yaşanabilecek komplikasyonlar anlatıldı.

# KONUŞMA METİNLERİ



**Resim 1.** sırtın sol üst bölgesinde 2\*2 boyutunda yuvarlak hiperemik, yer yer büllöz lezyonlardan oluşan ekimotik alan

**Resim 2.** Lezyonun tedaviden 1 hafta sonrası

**Sonuç:** Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları ülkemizde resmi olarak yeni uygulamaya girmiş olan ve üzerinde çok fazla bilimsel çalışma yapılmamış olan uygulamalardır. Bakanlıkça da önerildiği gibi yapılacaksa bile konu üzerinde sertifikası bulunan sağlık mensubu kişilerce yapılmalıdır. Bu vakada görülen kupa tedavisi en az komplikasyonu olduğu düşünülen uygulamalardan biri olmasına rağmen bu vakada olduğu gibi başka komplikasyonlara da yol açması muhtemeldir. Bu bağlamda bu uygulamaların denetiminin iyi yapılması ve halkın uygulamaları sertifikalı sağlık mensubu kişilere yaptırması konusunda yönlendirilmesi gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Traditional Medicine , Fact Sheet No:134, Aralık 2008 , Dünya Sağlık Örgütü, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en>
2. 27.10.2014 tarihli ve 29158 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği
3. Chen Lei [1999]: Treating 39 Cases of Acute Gout with bloodletting Puncturing and Cupping Method, Shangai Journal of Acupuncture; 18 [3]:30

# KONUŞMA METİNLERİ

## DİRENÇLİ HİPERTANSİF HASTAYA GÜNCEL YAKLAŞIM

**BURAK AKTUĞLU**

İSTANBUL HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Dirençli hipertansiyon farklı sınıftan 3 antihipertansif'in (birisini diüretik olmak üzere) kullanılmasına rağmen kan basıncının hedeflenen değerlerin üzerinde kalması olarak tanımlanır.

4 veya daha fazla ilaç ile tansiyonu kontrol altına alınabilen hasta dirençli hipertansiyonlu hasta olarak tanımlanır.

Dirençli hipertansiyonu olan hastalar yüksek kardiyovasküler risk altındadırlar. Belki de bu direnç kontrol altındaki hipertansiyonlu hastalardan daha çok ikincil nedenlere bağlıdır ki bunlarında bir kısmı geri döndürülebilir nedenlerdir.

Birincil hiper aldosteronizm, renovasküler hastalıkları gibi ikincil hipertansiyon nedenleri tartışma olarak ayrı bir bölümde tartışılmak üzere ayrılmıştır.

Biz bu sunumumuzda ikincil nedenlere bağlı olmayan dirençli hipertansiyonlu hastaların tanı ve sağaltımını konuşacağız.

# KONUŞMA METİNLERİ

## IDF DİYABET ATLASI

### EMEL SAĞLAM

SBÜ BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

#### BÖLÜM 1: DİYABET NEDİR?

Diyabetes Mellitus (DM) insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin tam veya göreceli azlığı veya periferik cevapsızlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan heterojen hastalık grubunun ortaya çıkardığı kronik hiperglisemi ile seyreden bir sendromdur.

Hiperglisemi, uzun vadede kontrol edilmezse, vücutta çeşitli organlara zarar verebilir, bu da kalp damar hastalıkları, nöropati, nefropati ve retinopati ve körlüğe kadar ilerleyebilen göz hastalıkları gibi sakatlanma ve hayati tehlike arz eden komplikasyonların gelişmesine yol açabilir. Öte yandan, uygun diyabet yönetimi sağlandığı takdirde, bu ciddi komplikasyonlar gecikebilir veya önlenir.

Diyabetin sınıflandırılması ve teşhisi karmaşıktır ve uzun yıllar boyunca süren birçok konsültasyon, tartışma ve revizyona konu olmuştur, ancak şu anda yaygın olarak üç ana diyabet türü; tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gebelik diyabeti (GDM) olduğu kabul edilmektedir.

Monogenik diyabet ve sekonder diyabeti içeren daha az yaygın diyabet tipleri de vardır. Monogenik diyabet, tip 1 ve tip 2 diyabette görülen çoklu genlerin ve çevresel faktörlerin katkılarından ziyade, otozomal dominant gende tek bir genetik mutasyonun sonucudur. Monogenik diyabet örnekleri arasında neonatal diabetes mellitus ve gençlerin ileri yaşta başlayan diyabeti (MODY) bulunur. Tüm diyabet vakalarının yaklaşık %1-5'i monogenik diyabet nedeniyledir. İkincil diyabet, hormonal bozukluklar (Cushing hastalığı veya akromegali), pankreas hastalıkları (pankreatit) veya ilaçlar (kortikosteroidler) gibi sebeplerin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

Tip 1 diyabet, vücudun viral enfeksiyon, toksinler veya bazı diyet faktörleri gibi nedenlerle genetik duyarlılık ve çevresel tetikleyicilerin bir kombinasyonu sonucu tetiklenen otoimmün sistemin pankreas bezinin adacıklarındaki insülin üreten B hücrelerine saldırdığı bir reaksiyondan kaynaklanır. Sonuç olarak vücut çok az insülin üretir veya hiç üretmez bu da insülinin göreceli veya mutlak bir eksikliğine yol açar. Her yaşta gelişebilir ancak en sık çocuklarda ve ergenlerde görülür. Tip 1 diyabet hastaları, glikoz seviyesini uygun aralıkta tutmak için günlük insülin enjeksiyonlarına ihtiyaç duyarlar ve insülin olmadan uzun süre hayatta kalamazlar. Tip 1 diyabeti olan insanlar, kesintisiz bir insülin tedavisi, kan şekeri izlemi ve sağlıklı bir yaşam tarzıyla birleştirildiğinde sağlıklı ve tatmin edici bir yaşam sürdürebilirler.

Büyük ölçüde önlenir olmasına rağmen Tip 2 diyabet, diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturan en yaygın diyabet tipidir. Tip 2 diyabette, hiperglisemi, yetersiz bir insülin üretiminin veya insülin direnci olarak tanımlanan vücudun insüline tam olarak yanıt verememesinin bir sonucudur. İnsülin direncinde insülin etkisizdir ve bu nedenle başlangıçta yükselen glukozu düşürmek için insülin üretiminde bir artışa neden olur ancak zamanla göreceli olarak yetersiz insülin üretim durumu gelişebilir. Tip 2 diyabet daha yaşlı yetişkinlerde görülür, ancak artan obezite, fiziksel hareketsizlik ve yetersiz diyet nedeniyle çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde daha fazla görülmeye başlanmıştır. DM için değiştirilebilir bazı önemli risk faktörleri şunlardır: aşırı adipozite (obezite), kötü diyet ve beslenme (şekerli-tatlandırılmış içecek tüketimi), fiziksel hareketsizlik, prediyabet veya bozulmuş glikoz toleransı (BGT), sigara içilmesi ve geçirilmiş GDM. Tip 2 diyabet tedavisinin temel taşı, sağlıklı bir diyetin benimsenmesini, artan fiziksel aktiviteyi, sigara bırakma planını ve sağlıklı bir vücut ağırlığının korunmasını içeren sağlıklı bir ya-

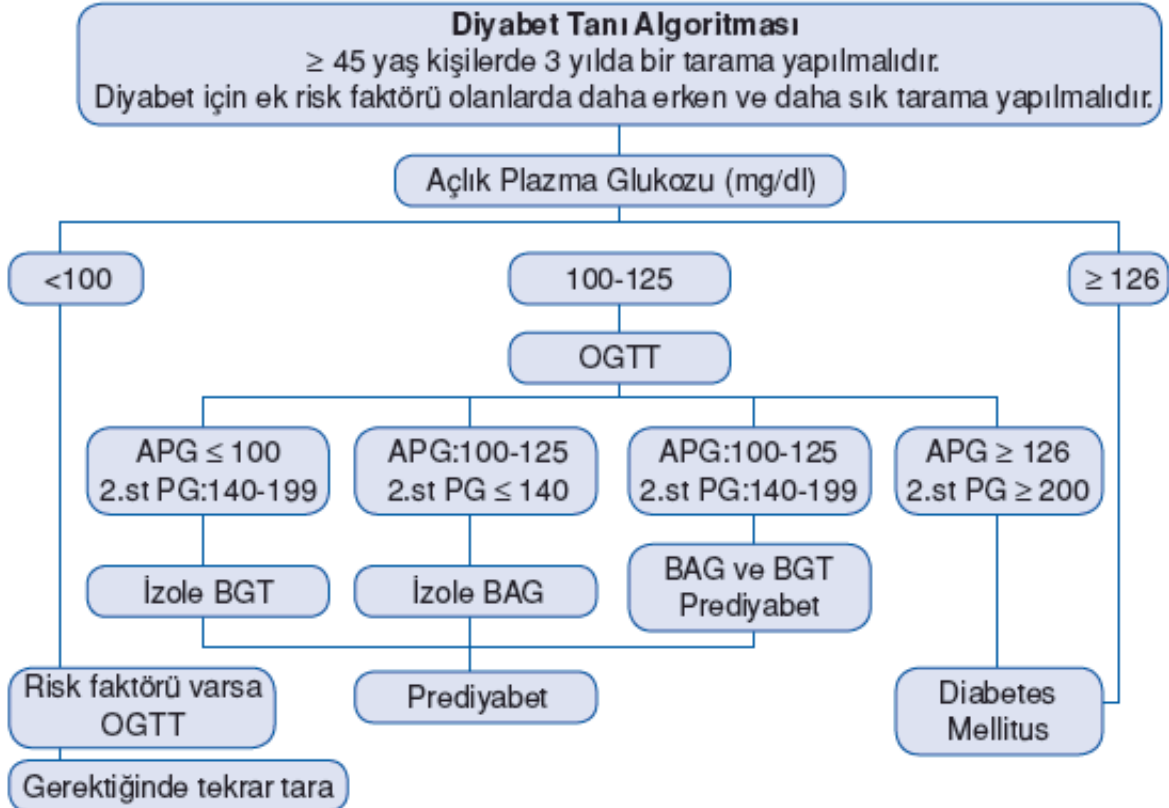
# KONUŞMA METİNLERİ

şam tarzıdır. Diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzını değiştirme girişimleri kan glukoz seviyelerini kontrol etmek için yeterli değilse, hipergliseminin tedavisi için dünya çapında en sık kullanılan başlangıç tedavisi olan metformin gibi oral ilaçlar kullanılır. Tek bir antidiyabetik ilaç tedavisi ile tedavi yeterli değilse, ek ilaçlar tedaviye eklenir. Kısaca tip 2 diyabet fazla kiloyu azaltarak, sağlıklı bir yaşam tarzı benimseyerek (diyet ve fiziksel aktivite) ve gerektiğinde medikal tedavi ile etkin bir şekilde yönetilebilir. Yükseltilmiş glikoz seviyelerinin kontrolünün ötesinde, kan basıncını yönetmek ve düzenli olarak (en azından yılda bir kez) tarama yapmak ve nefropati, retinopati ve ayak ülseri riskini veya gelişimini yönetmek hayati öneme sahiptir. Düzenli kontroller ve gerektiğinde yaşam tarzı ve ilaçlarla iyi yönetim ile tip 2 diyabetli kişilerin uzun ve sağlıklı yaşam sürmesi mümkündür.

**Figür 1:** Diyabetes Mellitus tanı kriterleri (from the World Health Organization)

DIABETES should be diagnosed if ONE OR MORE of the following criteria are met	IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE (IGT) should be diagnosed if BOTH of the following criteria are met	IMPAIRED FASTING GLUCOSE (IFG) should be diagnosed if BOTH of the following criteria are met
Fasting plasma glucose $\geq 7.0$ mmol/L (126 mg/dL)	Fasting plasma glucose $< 7.0$ mmol/L (126 mg/dL)	Fasting plasma glucose 6.1-6.9 mmol/L (110 to 125 mg/dL)
or	and	and
Two-hour plasma glucose $\geq 11.1$ mmol/L (200 mg/dL) following a 75g oral glucose load	Two-hour plasma glucose $\geq 7.8 < 11.1$ mmol/L ( $\geq 140$ to $< 200$ mg/dL) following a 75g oral glucose load	Two-hour plasma glucose $< 7.8$ mmol/L (140 mg/dL) following a 75g oral glucose load
or		
A random glucose $> 11.1$ mmol/L (200 mg/dL) or HbA1c $\geq 48$ mmol/mol (equivalent to 6.5%)		

**Figür 2.** Diyabetes Mellitus tanı algoritması





# KONUŞMA METİNLERİ

İlk kez hamilelikte tespit edilen hiperglisemi, gestasyonel diyabetes mellitus veya gebelikte hiperglisemi olarak sınıflandırılır. GDM, plasentanın hormon üretimine bağlı olarak insülinin etkisinin azalması (insülin direnci) nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Gebelikte kan şekeri yüksek olan olguların çoğunun (%75-90) gebelik diyabeti olduğu tahmin edilmektedir. GDM, hamilelik sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilen ancak genellikle hamileliğin ikinci ve üçüncü trimesterini etkileyen bir diyabet türüdür. Bazı kadınlarda diyabet, gebeliğin ilk üç ayında teşhis edilebilir, ancak çoğu gebede diyabet muhtemelen gebelikten önce mevcuttur ancak tanı konmamıştır. Gebelik sırasındaki hiperglisemi semptomları nadir olduğundan ve normal gebelik semptomlarından ayırt etmek zor olabileceğinden GDM taraması gebeliğin 24. ve 28. haftası arasında yapılırken riskli kadınların taraması (yaş, aşırı kilo veya obezite, gebelikte aşırı kilo alımı, ailede diyabet öyküsü ve ölü doğum veya doğuştan anormallikleri olan bir çocuğu doğurmak) için daha erken dönem tercih edilmelidir. Açlık sırasında plazma glikoz konsantrasyonunun ölçülmesi ve 75 gram oral glukoz tarama testi (OGTT) ile tarama yapılır. GDM genellikle hamilelik sırasında geçicidir ve hamilelik sona erdiğinde düzelir. Bununla birlikte, hiperglisemili gebe kadınların sonraki gebeliklerde GDM gelişme riski daha yüksektir ve GDM öyküsü olan kadınların yaklaşık yarısı doğumdan sonraki 5-10 yıl içinde tip 2 diyabet geliştirecektir. GDM'li annelerden doğan bebeklerde yaşam boyu şişmanlık ve tip 2 diyabet gelişme riski daha yüksektir. Hamilelik sırasında tespit edilen hiperglisemili kadınlar, yüksek tansiyon ve iri bebek, fetal makrozomi ve buna bağlı vajinal doğum sırasında artmış komplikasyonlar gibi sonuçlar açısından daha büyük risk altındadır. GDM'li kadınlar, sağlıklı beslenme, hafif egzersiz ve kan şekeri izleme yoluyla kan şekeri seviyelerini kontrol edemezse tedavide insülin veya oral ilaç verilebilir.

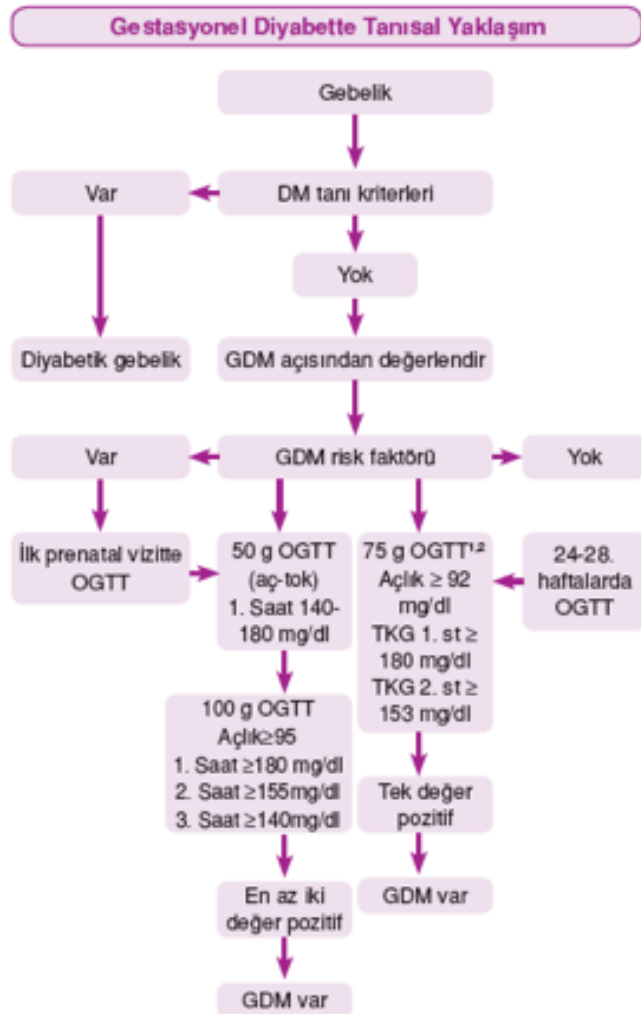
## Tek aşamalı strateji:

- Bilinen diyabet tanısı olmayan kadınlarda 24-28. gebelik haftalarında; en az 8 saatlik gece açlığı sonrası sabah yapılan 75 g OGTT ile açlıkta, 1. ve 2. saatlerde plazma glukoz ölçümü yapılır.
- Gestasyonel DM tanısı aşağıdaki plazma glukoz değerlerinden herhangi biri karşılandığında konulur;
  - Açlık  $\geq 92$  mg/dL
  - 1. saat  $\geq 180$  mg/dL
  - 2. saat  $\geq 153$  mg/dL

## İki aşamalı strateji:

- 1. aşama: Bilinen diyabet tanısı olmayan kadınlarda 24-28. gebelik haftalarında; 50 g OGTT ile 1. saatte (açlık gerekmez) plazma glukoz ölçümü yapılır. Plazma glukoz ölçümü 140-180 mg/dL arasında ise 100 gr OGTT uygulamasına geçilmelidir.
- 2. aşama: En az 8 saatlik gece açlığı sonrası sabah 100 gr OGTT yapılmalıdır. Gestasyonel DM tanısı aşağıdaki plazma glukoz ölçümünden en az iki tanesi karşılanırsa konulur;
  - Açlık  $\geq 95$  mg/dL
  - 1. saat  $\geq 180$  mg/dL
  - 2. saat  $\geq 155$  mg/dL
  - 3. saat  $\geq 140$  mg/dL

Figür 3: Gebede DM taraması



Figür 4: Gebede Diyabete yaklaşım

- (1) OGTT en az 8 st açlıktan sonra yapılmalıdır.
  - (2) Glukoz ölçümleri glukoz ölçüm yöntemi ile yapılmalıdır.
- TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019

# KONUŞMA METİNLERİ

**Figür 5:** International Diabetes Federation GDM tanı kriterleri

Criteria	Fasting		1h		2h		3h	
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L
ADA/NDDG	105	5.8	190	10.5	165	8.6	145	7.8
ADA	95	5.3	180	10	155	8.6	Not measured	
ADIPS	99	5.3	Not measured		144	8		
CDA	95	5.3	191	10.6	160	8.9		
WHO	140	7.8	Not measured		140	7.8		
WHO	126	7			140	7.8		
IADPSG	92	5.2	180	10	153	8.5		

Kişinin kan şekeri düzeyi normalden yüksek (>100 mg/dl) olmasına karşın diyabet tanısı koymak için yeterli yükseklikte (<200 mg/dl) değilse prediyabetik olarak tanımlanır. Açlık kan şekeri 100-125 mg/dl (bozulmuş açlık glikozu-BAG), 75 gram OGTT’de ikinci saat kan glukozu 140-199 mg/dl (bozulmuş glikoz toleransı-BGT) veya HbA1c %5.7-6.4 arası ise prediyabet tanısı konulur. Prediyabetli insanlar azalan insülin duyarlılığı veya artan insülin direnci ile karakterize ve tip 2 diyabet geliştirme riski altındadır. Prediyabetin risk faktörleri: fazla kilo, ileri yaş, kötü ve aşırı kalori beslenme, fiziksel aktivite eksikliği, sigara içme ve aile öyküsü olup tip 2 diyabet ile aynıdır. Prediyabetin diyabete ilerlemesinin önlenmesinde yaşam tarzı müdahalelerinin etkinliği ile diyabet gelişme riski azalmaktadır.

## BÖLÜM 2: METODOLOJİ

Diyabetes Mellitus, dünyada ve ülkemizde en sık görülen endokrinolojik hastalıktır ve sıklığı her geçen gün giderek artmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan çoğu ülkede, DM prevalansı çarpıcı bir şekilde artmakta ve bazı bireyler zaten birçok komplikasyon meydana geldikten sonra teşhis edilmektedir. Bu nedenle çeşitli diyabet federasyonlarının yaptıkları çalışmalar sonucu diyabet prevalansı ile ilgili elimizde çeşitli veriler mevcuttur.

International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlası 2017’de diyabet prevalansının tahmininde kullanılan veri kaynakları çoğunluğu hakemli makalelerden ve WHO STEP anketleri de dahil olmak üzere ulusal sağlık anketlerinden elde edilmiştir. Sağlık Bakanlığı gibi resmi kaynaklardan gelen verilerle, IDF ağı içinde gayri resmi iletişim yoluyla elde edilen veriler de kullanılmıştır. Tüm veri kaynakları arasında sadece popülasyona dayalı veri kaynakları kullanılmıştır. 1990’dan önce yayınlanan veri kaynakları hariç tutulmuştur.

8. baskı için, IDF Diabetes Atlas veritabanına Ocak 2015 ile Aralık 2016 arasında 39 ülkeden yayınlanan 43 yeni veri kaynağı eklenmiştir. Diyabet prevalansını tahmin etmek için 131 ülkeyi temsil eden toplam 221 veri kaynağı seçilmiştir. Kalan ülkeler için, iyi kalitede yerel veri kaynakları olmadan, yaygınlık, etnik köken, dil, gelir düzeyi ve coğrafya gibi benzer özelliklere sahip ülkeler üzerinden tahmin edilmiştir. Böylece mevcut IDF Atlas veri kaynakları, küresel nüfusun % 91.2’sinden fazlasını kapsamaktadır.

International Diabetes Federation Diyabet Atlası’nın bu yeni sayısında, diyabet prevalansı ve BGT, 2017 ve 2045 yılları için tahmin edilmektedir. Tahminler, 7 IDF bölgesi için verilmiştir: Afrika (AFR) , Avrupa (EUR), Orta Doğu ve Kuzey Afrika (MENA), Kuzey Amerika ve Karayipler (NAC), Güney ve Orta Amerika (SACA), Güney Doğu Asya (SEA) ve Batı Pasifik (WP).

International Diabetes Federation Diyabet Atlası’nın 8. baskısında bir takım eklemeler mevcuttur. Mortalite ilişkili

# KONUŞMA METİNLERİ

risk oranı güncellendi, çocuk ve ergen yaş grubu 0-19 yaş arasında genişletildi ve 18-99 yaş grubu arasındaki diyabet prevalansı tahminleri 20-79 yaş grubuna göre hesaplandı. 65 yaşından büyük kişilerde diyabet ayrıca analiz edildi ve kardiyovasküler hastalıklar, göz hastalıkları, nefropati, diyabetik ayak, ağız sağlığı ve hamileliğe bağlı komplikasyonlar dahil olmak üzere diyabetle ilgili komplikasyonları tanımlamak için yeni bir bölüm eklendi.

## BÖLÜM 3: GLOBAL VERİLER

International Diabetes Federation 2017 verilerine göre; Dünya'da 20-79 yaş aralığında 2017 yılında toplam 425 milyon olan diyabetli birey sayısının 2045 yılında 629 milyona ulaşacağı, Avrupa bölgesinde ise 58 milyon diyabetli olup 2045'te 67 milyona ulaşacağı düşünülmektedir. Türkiye, Avrupa'da Almanya ve Rusya'dan sonra en yüksek üçüncü diyabet oranına sahip ülkedir. IDF Türkiye verilerine bakıldığında DM oranı 2017'de %12.8 (6.7 milyon) iken 2045'te %16.5 (11.2 milyon) olacağı öngörülmektedir. Türkiye'de tanı konulmamış DM'li kişi sayısı 2.6 milyon iken 2045'te 4.3 milyon olacağı düşünülmekte olup %38.2 gibi yüksek bir oranda artış olacağı düşünülmektedir.

2017'de IDF Diyabet Atlası tahminlerine göre, Dünyada 20-79 yaş arası 14 yetişkinden 1'inde BGT (352.1 milyon kişi) mevcut olup, 2045'te 587 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Türkiye verilerine bakıldığında BGT 2017'de %7.4 iken (3.9 milyon) 2045'te %8 (5.5 milyon) olacağı öngörülmektedir.

20 yaşın altındaki 132.600'den fazla çocuğa ve ergene her yıl tip 1 diyabet teşhisi konduğu tahmin edilmektedir. Toplamda, 20 yaşın altındaki 1.106.200 çocuk ve ergenin dünya çapında tip 1 diyabeti olduğu tahmin edilmektedir. Avrupa 286.000 tip 1 DM'li vaka ile diğer IDF bölgelerine kıyasla en fazla DM'li çocuk ve ergen (0-19 yaş) sayısına sahiptir. 2017'de Türkiye'deki Tip 1 diyabetli çocuk ve ergen sayısı 25.669'dur.

International Diabetes Federation tarafından 2017 yılında kadınlarda canlı doğumların %16.2'sinin (21.3 milyon) gebelikte bir çeşit hiperglisemi yaşadığı tahmin edilmektedir. Bu vakaların %86.4'ünün GDM, %6.2'sinin hamilelikten önceki diyabet ve %7.4'ünün ilk kez hamilelikte tespit edilen diğer diyabet türlerine (tip 1 ve tip 2 diyabet dahil) bağlı olduğu bulunmuştur. Türkiye'de gebelikte hiperglisemiden etkilenen canlı doğum sayısının 2017'de 161.853 olduğu saptanmıştır.

International Diabetes Federation verilerine göre Dünya'da 2017'de 20-79 yaş arasında yaklaşık 4 milyon insanın diyabetten öleceği (sekiz saniyede bir kişi) tahmin ediliyor. Diyabet, bu yaş grubundaki insanlar arasında küresel tüm nedenli ölümlerin %10.7'sini oluşturuyor. Bu oran bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin toplam sayısından daha yüksektir. 20-79 yaş grubundaki diyabete bağlı ölümlerin yaklaşık %46.1'i 60 yaş altı insanlardır. IDF Türkiye verilerine göre; 2017 yılında diyabete bağlı ölüm sayısı 46.300 kişi, 60 yaşın altında ise ölüm oranının ise %30 olduğu belirlenmiştir.

2017 yılında IDF, 20-79 yaş arası diyabet üzerindeki toplam sağlık harcamalarının 727 milyar ABD doları iken 2045 yılına kadar 776 milyar ABD dolarına ulaşacağı ve bunun da %7'lik bir büyüme göstereceği öngörmektedir. Türkiye'de 20-79 yaş arası total sağlık gideri 2017'de 5.4 milyar ABD doları olup 2045'te 7.3 milyar ABD dolarına yükselecektir.

Sosyoekonomik büyümenin yanı sıra halk sağlığı üzerinde ağır bir ekonomik yük olmasına rağmen, diyabetin önlenmesi açıklanamayan bir şekilde yetersiz kalmaktadır.

Küresel diyabet yükünü azaltmak için acil bir şekilde harekete geçmek gerekmektedir. Bunun başlıca nedenleri; 20 yaşın altındaki Tip 1 diyabetli çocukların ve ergenlerin sayılarının 1 milyonun üzerine çıkması, bazı yüksek gelirli ülkelerde görülme sıklığı düşmeye başlamasına rağmen hiçbir şey yapılmazsa diyabetli kişilerin sayısının 2045'te 629 milyona yükseleceğinin öngörülmesi ve BGT olan 352 milyon insanın yeni diyabet gelişme riski altında olmasıdır.

# KONUŞMA METİNLERİ

## BÖLÜM 4: DİYABET TEDAVİSİ

Diyabetli kişiler, yetenekli bir ekip tarafından sağlanan sistematik, düzenli ve organize sağlık hizmetlerine ihtiyaç duymaktadır. Temel bakım düzeyinde, ilaçlar, sağlık ve yaşam tarzı danışmanlığı gibi temel müdahaleler ve düzenli ve uygun takibi olan bireysel ve / veya grup eğitimi ile sonuçlar iyileştirilebilir. Bu sistematik bakım, metabolik kontrol ve komplikasyonların periyodik olarak gözden geçirilmesi, sürekli olarak güncellenen bir diyabet bakım planı ve gerektiğinde multidisipliner bir ekip tarafından sağlanan hasta merkezli bakıma erişimi içermelidir.

Tip 2 diyabet için yaygın olarak kullanılan ilaçlar; metformin, sülfonilüreler, GLP-1 analogları ve DPP4 inhibitörleridir. Bu tedaviler hem vücudun sindirilmiş gıdalara doğal tepkisini artırır, hem de yedikten sonra glikoz seviyelerini azaltır.

Kesintisiz yüksek kaliteli insülin tedariki, tip 1 diyabet hastalarında hayatta kalmak için esastır. Düzenli kısa etkili insan insülini ve uzun etkili NPH (isophane insulin) dünyanın her yerinde herkese ulaşılabilir olmalıdır. Yakın zamanda geliştirilen ve pahalı olan insülin analogları, ekonomik olarak daha gelişmiş ülkelerde yaygın olarak mevcuttur. Tip 2 DM ve gebelik hiperglisemide hipoglisemik ilaçlar, yaşam tarzı müdahalesi ile glisemik tedavi hedeflerine ulaşmada başarı sağlanamazsa insülin reçete edilir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## OBEZİTE TEDAVİSİNDE BİR YENİLİK: LİRAGLUTİD

EMRE DURCAN

İ.Ü CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

### OBEZİTE

#### Tanım ve Epidemiyoloji

Obezite; en basit haliyle sağlığı bozabilecek anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır (1). Günümüzde sigaradan sonra gelen en önemli önlenebilir ölüm sebebidir. Obezite; başta tip 2 diyabet ve prediyabet olmak üzere kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), serebrovasküler hastalık, çeşitli kanserler, obstrüktif uyku-apne sendromu, non-alkolik karaciğer yağlanması, gastroözofageyal reflü, safra yolları hastalığı, polikistik over sendromu, infertilite, osteoartroz ve depresyon gibi birçok sağlık sorununa neden olan kompleks ve multifaktöriyel bir hastalıktır (2).

DSÖ'ye göre, dünya genelinde 2016 yılında 1,9 milyar fazla kilolu ve 650 milyon obez yetişkin olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde de obezite sıklığı giderek artmaktadır. Türkiye'de obezite prevalansının, 24788 kişinin incelendiği Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışması'nda, %22,3 (kadın %30, erkek %13) olduğu saptanmıştır (3). Bu çalışmadan 12 yıl sonra, aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II Çalışması'nda ise obezite sıklığı %35 olarak (kadın %44, erkek %27) saptanmıştır (4). Yeni sonuçlar, TURDEP-I popülasyonuna göre standardize edildiğinde, geçen 12 yılda Türkiye'de yetişkin toplumda obezite prevalansının %22,3'ten %31,2'ye yükseldiği görülmüştür. Cinsiyete göre ise kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında artmıştır. BKİ (beden-kitle indeksi)'ne göre obezite sınıflandırmasını baz aldığımızda ülkemizde her 3 kişiden biri; fazla kiloluları da buna katarsak her 3 kişiden ikisi obezite ile mücadele etmektedir. Yaklaşık olarak 20 milyon obez birey ile karşı karşıyayız.

#### Tanısal Değerlendirme

Obezite, yüksek enerji alımına sekonder olarak vücutta aşırı yağ birikimi sonucu gelişir. Vücut yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için obezite, aşırı yağdan ziyade aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. Bu sebeple obezite derecelendirmesinde beden kitle indeksi ön plana çıkmıştır. Obezite derecelendirmesi Tablo 1'de gösterilmiştir (5).

Tablo 1. Obezite Derecelendirmesi

Sınıflandırma	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )
Düşük kilolu	<18.5
Normal aralık	≥18.5 ila <25
Fazla kilolu	≥25 ila <30
<b>Obezite</b>	<b>≥30</b>
Sınıf I obezite	≥30 ila <35
Sınıf II obezite	≥35 ila <40
Sınıf III obezite	≥40

# KONUŞMA METİNLERİ

Klinik pratikte BKİ çok sık kullanılmasına rağmen BKİ'nin obeziteyi tanımlamasında bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Bu durumlar; özellikle orta derecede beden-kitle indeksine sahip kişiler, çocuklar ve yaşlılar söz konusu olduğunda ortaya çıkmaktadır. Buna rağmen özellikle son 30 yılda obezite belirlemede BKİ en çok kullanılan yöntem olarak yerini korumaya devam etmektedir (2).

Obezitenin diğer bir göstergesi de vücuttaki abdominal yağlanmadır. Abdominal yağlanma ve dolaylı olarak obeziteyi değerlendirmek için klinik pratikte kullanılan diğer bir metod ise bel çevresi ölçümüdür. Bel çevresi ölçümü ile intraabdominal yağlanma miktarı iyi bir korelasyon göstermektedir. Her popülasyonun kendine özgü bel çevresi kesim noktası çeşitli klinik çalışmalar ile belirlenmiştir. Bu özgün değerlerin kullanılması önerilmektedir. Avrupa'da santral obezite için belirlenmiş bel çevresi rakamları erkekler için  $\geq 94$  cm ve hamile olmayan kadınlar için  $\geq 80$  cm olarak kabul edilmektedir (6). Amerikan toplumu için DSÖ değerleri (bel çevresinin erkeklerde  $\geq 102$  cm, kadınlarda  $\geq 88$  cm) kabul edilmiştir (7). Türk toplumu için yapılan iki ayrı çalışmadan yayınlanmamış TURDEP verilerine göre bel çevresinin erkeklerde  $\geq 96$  cm, kadınlarda  $\geq 90$  cm; yayınlanmış TEMD obezite-lipid metabolizması-hipertansiyon çalışma grubunun verilerine göre erkeklerde  $\geq 100$  cm, kadınlarda  $\geq 90$  cm olması abdominal obezite kriteri olarak önerilmiştir (2).

## Kilo Vermek Niçin Önemlidir ?

Obezite yaşam süresini azaltan önemli bir kronik hastalıktır. Lancet'de yayınlanan ve uluslararası 57 meta-analizin sonuçlarına göre; sınıf 1 ve 2 obezitesi olan bireylerde yaklaşık 3 yıl, sınıf 3 obezitesi olanlarda ise 8-10 yıl yaşam süresinde azalma saptanmıştır (8).

Bu yüzden ilave risk faktörleri olan fazla kilolu kişiler ve obezlerde kilo kaybının sağlanması çok önemlidir. Kilo kaybı ile tip 2 diyabet riskinde azalma, kardiyovasküler ölümlerde azalma, kan lipid profilinde ve kan basıncında düzelme, obstrüktif uyku apnesi şiddetinde azalma çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (9-16)

Obezite tedavisinde risk faktörlerinde klinik olarak anlamlı bir azalma sağlayabilmek için en az %3-5 düzeyinde kilo kaybı sağlanmalı ve bu kayıp uzun dönem muhafaza edilmelidir. Özellikle tıbbi tedavi uygulanan hastalarda bir başarıdan söz etmek için 3 aylık bir program sonrası %5'in üzerinde bir kilo kaybının elde edilmesi gereklidir. Eğer bu süre içinde %5'den az bir kilo kaybı sağlandıysa uygulanan yöntemin gözden geçirilmesi uygun olacaktır. Tıbbi tedavi ile elde edilen kilo kaybı %10-15 civarındaysa çok iyi, %15'in üzerindeyse mükemmel yanıt olarak kabul edilir. Günümüzde tıbbi tedavi amacıyla kullanılan yöntemler ile genellikle %10'dan daha az kilo kaybı sağlanabilmektedir (2).

## Klinik Tedavi Yöntemleri

Günümüzde obezite tedavisinde 3 ana yöntem mevcuttur. Yaşam tarzı değişikliği, farmakoterapi ve bariatrik cerrahi. Belirli beden-kitle indeksi kesme değerlerine göre bu tedavi yöntemlerinden hangilerinin endike olduğu çeşitli kılavuzlarla tanımlanmıştır (2,17-18). (Tablo 2'de gösterilmiştir.)

**Tablo 2.** Klinik Tedavi Yöntemleri

Tedavi	BMI kategorisi (kg/m <sup>2</sup> )				
	$\geq 25$	$\geq 27$	$\geq 30$	$\geq 35$	$\geq 40$
Diyet, fiziksel aktivite ve davranış tedavisi	Komorbiditeler ile birlikte	Komorbiditeler ile birlikte	+	+	+
Farmakoterapi		Komorbiditeler ile birlikte	+	+	+
Ameliyat				Komorbiditeler ile birlikte	+

Yaşam tarzı değişikliklerine farmakoterapinin eklenmesi, daha fazla kilo verme ve kilo kaybının sürdürülmesine önemlidir. Hastaların tedaviye uyumunu kolaylaştırır ve yaşam kalitesinin artmasına katkı sağlar.

# KONUŞMA METİNLERİ

Günümüzde sınırlı sayıda farmakolojik tedavi seçeneği mevcuttur. Bu seçenekler arasında FDA ve/veya EMA tarafından onaylanan 6 ilaç ön plana çıkmaktadır. Bu ilaçlar; liraglutid, orlistat, fentermin/topiramet, lorcaserin, naltrekson/bupropion, fentermin'dir. Fentermin'in EMA onayı yoktur. Fentermin/topiramet ve lorcaserin'in ise EMA onayı reddedilmiştir. Ülkemizde uzun yıllar sadece orlistat onaylıken son dönemde liraglutid de almıştır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de liraglutid'in kullanıma girmesiyle obezite alanında daha güzel sonuçlar alınmaya başlandı.

## YENİ TEDAVİ ENDİKASYONU İLE LİRAGLUTİD

### GLP-1 Analogları ve Metabolik Etkileri

Doğal GLP-1; 31 aminoasitten oluşan ve yarı ömrü 1.5-2 dakika olan polipeptid yapıda bir hormondur. GLP-1, glukoz bağımlı insülin salınımını uyarır, glukagon yanıtını azaltır ve gastrik boşalmayı yavaşlatarak iştahı azaltır. Aynı zamanda santral etki göstererek hipotalamustaki açlık merkezini inhibe ederken, tokluk merkezini de uyarır. Böylece doyumluk hissi yaratır(19-22). Liraglutid ise; doğal GLP-1 yapısındaki 1 aminosidin değişimi ve 16 karbonlu bir yağ asidinin eklenmesiyle oluşturulan bir GLP-1 reseptör agonistidir. Bu sayede DPP-4 enzimine daha dayanıklı olup, yarılanma ömrü 13 saate ulaşır. Doğal GLP-1 hormonuna da %97 oranında benzerlik gösterdiği için onu bire bir taklit edebilir (23).

Liraglutid kullanımı da iştahı azaltıp, doyumluğu ve enerji harcanmasını arttırmaktadır. İn vitro çalışmalarda liraglutidin santral etki göstererek hipotalamusun arkuat nukleusundaki "proopiomelanocortin" ve "cocaine- and amphetamine-regulated transcript" nöronlarını direkt olarak stimüle ettiği ve "neuropeptide Y" ile "Agouti-related peptid" ekspresse eden nöronlarda ise indirekt etkiyle inhibisyona neden olduğu gösterilmiştir(2). Bunun yanında GLP-1a reseptör agonistlerinin multifaktöryel etkileri tanımlanmıştır. Pankreasta beta hücre fonksiyonlarını arttırarak apoptozisi azaltır. İnsülin biyosentezini ve glukoz bağımlı insülin salgısını arttırırken, glukagon salgısını yine glukoz bağımlı olarak azaltır(24). Beyin dokusunda uyarıyla doyumluk yaratarak yemek alımını azaltır ve vücut ağırlığında kayba neden olur. Midede hem gastrik asit salgısını azaltır, hem de gastrik boşalmayı geciktirerek yine doyumluğa katkıda bulunur. Bunların yanında, sistolik kan basıncını düşürerek, kardiyak fonksiyonları düzelterek ve inflamasyonu baskılayarak kardiyovasküler riskin azalmasını sağlar. Son olarak da, karaciğerde endojen glukoz üretimini azaltır, hepatik insülin duyarlılığını arttırır, lipogenez ve lipotoksisiteyi azaltır. Steatozdaki azalma ile birlikte hepatik fibrozu azaltıcı etkileri de gösterilmiştir(24).

### Liraglutid Endikasyonları ve Kullanım Bilgileri

Liraglutid tedavisi, disglisemi (pre-diyabet veya tip 2 diyabet), hipertansiyon, dislipidemi ya da obstruktif uyku apnesi gibi kilo ile ilişkili en az bir komorbidite varlığında **BKİ  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$**  olan hastalar ile belirtilen komorbid durumları olmayan **BKİ  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$**  olan kişilerde diyet ve egzersize ek olarak endikedir (25).

Liraglutid'in tip 2 diyabet hastalarında tedavi dozu günlük 1.2-1.8 mg iken, kilo yönetimindeki **tedavi dozu ise 3.0 mg'dır** ve 0.6 mg/gün olarak tedaviye başlanıp haftalık doz artırımı ile 3.0 mg tedavi dozuna geçilmesi önerilmektedir. Her gün aynı saatte öğünden bağımsız günde tek doz olarak kullanılır. Eğer ki, 3.0 mg/gün maksimal dozda 12 haftalık tedavinin sonunda başlangıçtaki vücut ağırlığında en az %5'ten fazla kayıp yoksa tedavi kesilmelidir. Bir başka tedaviyi sonlandırma endikasyonu, bir sonraki doz artışının ardışık 2 hafta için tolere edilememesidir. Genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte kullanımı ile karşılaşılan en sık yan etki hafif ve orta şiddetli, tedavi bırakılmasına neden olmayan, özellikle titrasyon döneminde (4-8 hafta) daha sık görülen, tedaviye devam ile azalan mide bulantılarıdır. Yan etkilerin artması ve tedavi toleransının azalması sebebiyle başka bir GLP-1 reseptör agonisti ile kombinasyon halinde kullanılmamalıdır (25).

### Klinik Çalışmalarla Liraglutid

Liraglutid'in etkinliği ve güvenilirliği randomize kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmiştir. "SCALE" faz 3a klinik çalışma programı; SCALE obezite ve prediyabet, SCALE diyabet, SCALE idame ve SCALE uyku apne sendromu olmak üzere 4 ayrı çalışmayı içermektedir ve dünya çapında toplam 5700 hasta çalışmalara alınmıştır (26-29) Ayrıca klinik çalışmalar ile desteklenen 3 yıllık kullanım verileri mevcut olup, devamına engel bir yan etki oluşmaz ise bu süreler içinde güvenle kullanılabilir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Doz Belirleme Çalışması

Liraglutid molekülünün kilo kaybı sağlayıcı etkisi doz bağımlıdır. Yani doz arttıkça kilo kaybı artmaktadır. Bu faz 2 doz bulma çalışmasında, liraglutid 1.2, 1.8, 2.4 ve 3.0 mg dozlarında değerlendirilmiş ve doz bağımlı olarak liraglutid ile sağlanan kilo kaybı artmıştır. **En fazla kilo kaybı 7.3 kg** ile 3.0 mg dozunda saptanmıştır. Diğer önemli etkinlik parametreleri olan  $>5\%$  ve  $>10\%$  kilo kaybı sağlayan hasta sayısına baktığımızda, liraglutid 3.0, 2.4 ve 1.8 mg dozlarında karşılaştırıldığında da en yüksek oran 3.0 mg dozunda görülmüştür (30). ( $50\%$  kadar daha fazla hasta 3.0 mg dozunda  $>5\%$  ve  $>10\%$  hedeflerine ulaştırmıştır)

## Obezite ve Prediyabet Çalışması

Bu çalışmaya BKİ  $\geq 27$  ( hipertansiyon veya hiperlipidemi gibi komorbiditeler varlığında ) veya BKİ  $\geq 30$  olan 3731 kişi dahil edilmiştir. Diyet ve egzersizle beraber **liraglutid ve tek başına diyet ve egzersiz tedavilerinin** karşılaştırıldığı, 4 haftalık titrasyon fazı ve sonrasında 52 haftalık 3.0 mg tedavi dozuyla **toplam 56 hafta** süren bir dizaynı vardır. Primer sonlanım noktaları olarak; 56. haftadaki kilo değişimi,  $\geq 5\%$  kilo kaybı sağlanan hasta sayısı,  $\geq 10\%$  kilo kaybı sağlanan hasta sayısı kabul edilmiştir (26).

Sonuç olarak; **liraglutid** kullanan hastaların **%92'sinde kilo kaybı** görülmüştür. **Ortalama kilo kaybı ise 8.4 kg (%8)'dir**. Özellikle 3.0 mg tedavi dozuyla **12. Haftada  $\geq 5\%$  kilo kaybı sağlanan hastalarda** (erken cevaplı) tedavi sonundaki **kilo kaybı oranı %11.5** gibi daha yüksektir. **Çalışmaya göre;** liraglutid alan hastaların **%63.2'si  $\geq 5\%$  kilo kaybı, %33.1'i  $\geq 10\%$  kilo kaybı** sağlamıştır (26).

## İdame Çalışması

Bu çalışmaya BKİ  $\geq 27$  ( hipertansiyon veya hiperlipidemi gibi komorbiditeler varlığında ) veya BKİ  $\geq 30$  olan 422 hasta dahil edilmiştir. 12 haftalık hazırlık fazında düşük kalorili diyet ve egzersiz ile  $\geq 5\%$  kilo kaybı sağlanan hastalar sonrasında diyet/egzersize ek **liraglutid** ve tek başına diyet/egzersiz tedavisine randomize edilmiştir (27).

Başlangıçtaki hazırlık fazında diyet/egzersiz ile hastalarda ortalama 6.3 kg ( %6) kilo kaybı sağlanmıştır. Randomizasyon sonrasında ise **diyet/egzersiz** ile tedaviye devam eden grupta **ek kilo kaybı yokken,** tedaviye **liraglutid** eklenmesi hastalarda **ek olarak 6 kg (%6.2) daha kilo kaybı** sağlamıştır. Ayrıca, diyet ve egzersiz ile devam eden hastaların yarısı yeniden kilo almaya başlamışken; **liraglutid** alan **hastaların %81'i kilolarını korumayı** başarmıştır.

**Liraglutid** kullanan **4 hastadan 1'inde** başlangıçtaki %6 kilo kaybına **ek %10 daha kilo kaybı** sağlanmıştır (27).

## Ciddi Yan Etkiler Hakkında Güçlü Kanıtların Ortaya Konması

Liraglutid tedavisi ile en sık yan etki mide bulantılarıdır. Bu etki titrasyon arttıkça azalır ve tedavinin kesilmesine ve kilo kaybının durmasına neden olmaz.

Özellikle GLP-1 analogları ile sık görülen pankreatit ve liraglutid ile adı anılan medüller tiroid kanseri ile ilgili birçok çalışma verisi bulunmaktadır. Bu ciddi yan etkilerin gerçekten ne derecede önem arz ettiği konusunda bilgi sahibi olmak, obez bir bireyi liraglutid tedavisinden mahrum bırakmamak adına çok değerlidir.

## Pankreatit İlişkili Çalışma Verileri

FDA ve EMA'nın 2014 yılında yayınladığı bildirmede GLP-1 RA kullanımı ile akut pankreatit arasında nedensel bir ilişki saptanamadığı açıklanmıştır. Ayrıca liraglutid'in etkinliği ve güvenliğini inceleyen 4 adet Faz 3 randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda toplamda 5000 üzerinde hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Bunlardan 3 tanesinde (Scale Diabetes, Scale Maintenance, Scale Sleep Apnea) herhangi bir pankreatit vakası saptanmamıştır (27-29).

Hastaların liraglutid ve plasebo gruplarına 2:1 şeklinde randomize edildiği SCALE Obezite ve Prediyabet çalışmasında ise toplam 8 adet akut pankreatit vakası görülmüştür. Bunların 7 tanesi liraglutid grubunda, 1 tanesi ise plasebo grubundadır. (Randomizasyon 2:1 olduğu için liraglutid grubundaki hasta sayısı plasebonun 2 katıdır.) Liraglutid grubundaki pankreatit vakalarının 3 tanesi; plasebo grubundaki ise bir vakada safra taşına bağlı ola-



# KONUŞMA METİNLERİ

rak pankreatit gelişmiştir. Ayrıca, kilo kaybı safra kesesi taşı oluşumundaki önemli faktörlerden bir tanesidir ve liraglutid grubunda anlamlı olarak kilo kaybı daha fazla olmuştur. Bununla beraber tüm pankreatit vakaları hafif şiddette, herhangi bir organ hasarına neden olmadan ve kısa süreli tedaviyle (2- 15 gün) iyileşmiştir (26).

Ayrıca 10.000'e yakın hastanın 3 yıldan fazla süre takip edildiği ve liraglutid molekülünün kullanıldığı LEADER çalışmasında ise istatistiksel anlamlı olmamakla beraber numerik olarak liraglutid kolunda daha az pankreatit vakası görülmüştür (31).

## Medüller Tiroid Kanseri İlişkili Çalışma Verileri

Liraglutid insan çalışmalarının hiçbirinde C-hücre tümörü görülmezken, non-klinik farmakolojik çalışmalarında ise liraglutid'in genotoksik ve mutajenik olmadığı gösterilmiştir (26-29,32). Bununla beraber liraglutid ürün bilgisinde yer alan Tiroid C hücresi ile ilgili olan uyarı ise aslında tüm GLP-1 analogları için ortak olan genel bir uyarıdır. Bunun sebebi ise GLP-1 RA ile yapılan prelinik-hayvan çalışmalarında farelerde C-hücre hiperplazisinin görülmesidir. Belki de farelerde C-Hücre sayısının insanlara göre çok daha yüksek olması, C-Hücrelerinin insanlarda duyarlı değilken farelerde GLP-1 hormonlarına duyarlı olması ve farelerde kullanılan dozun çok yüksek olması (insandakinin 45 katı) bunu açıklamaktadır (33).

Liraglutid'in SCALE isimli klinik çalışmalarında düzenli olarak kalsitonin takibi yapılmıştır. Bu çalışmaların hiçbirinde kalsitonin düzeyinde bir artış tespit edilmemiştir (26-29,32). Ayrıca Tip 2 Diyabet tedavisinde liraglutid'in (1.8 mg'a kadar) değerlendirildiği çalışmalarda da kalsitonin düzeyi takip edilmiş ve burda da yükselme tespit edilmemiştir (33).

Yine de liraglutid, non-klinik farmakolojik insan çalışmalarında C-hücre uyarısına neden olmamakla ve güvenliliğini göstermekle beraber MEN-2 veya MTC ( Medüller tiroid kanser) olan kişilerdeki GLP-1 cevabı tam bilinmediği için bu hastalarda kullanılmaması önerilmektedir (33).

## REFERANSLAR

1. World Health Organization (WHO). Fact sheet 311 2014. Available at: <http://www.who.int/>
2. TEMD Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu - 2019
3. Satman, I., Yılmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., ... & Karsidag, K. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TUR-DEP). *Diabetes care*, 25(9), 1551-1556.
4. Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., ... & Cakir, B. (2011, September). Diabetes epidemic in Turkey: results of the second population-based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). In *Diabetologia* (Vol. 54, pp. S140-S140). 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA: SPRINGER.
5. WHO, International Association for the Study of Obesity, International Obesity Task Force. The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and its Treatment 2000. Available at: <http://www.wpro.who.int/nutrition/documents/docs/Redefiningobesity.pdf>
6. Han, T. S., Van Leer, E. M., Seidell, J. C., & Lean, M. E. J. (1995). Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *Bmj*, 311(7017), 1401-1405.
7. Wang, Y., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2005). Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *The American journal of clinical nutrition*, 81(3), 555-563.
8. Prospective Studies Collaboration. (2009). Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*, 373(9669), 1083-1096.
9. Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., & Nathan, D. M. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*, 346(6), 393-403.
10. Li, G., Zhang, P., Wang, J., An, Y., Gong, Q., Gregg, E. W., ... & Engelgau, M. M. (2014). Cardiovascular morta-

# KONUŞMA METİNLERİ

lity, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(6), 474-480.

11. Dattilo, A. M., & Kris-Etherton, P. M. (1992). Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 56(2), 320-328.
12. Wing, R. R., Lang, W., Wadden, T. A., Safford, M., Knowler, W. C., Bertoni, A. G., ... & Look AHEAD Research Group. (2011). Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34(7), 1481-1486.
13. Foster, G. D., Borradaile, K. E., Sanders, M. H., Millman, R., Zammit, G., Newman, A. B., ... & Reboussin, D. (2009). A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Archives of Internal Medicine*, 169(17), 1619-1626.
14. Kuna, S. T., Reboussin, D. M., Borradaile, K. E., Sanders, M. H., Millman, R. P., Zammit, G., ... & Pi-Sunyer, F. X. (2013). Long-term effect of weight loss on obstructive sleep apnea severity in obese patients with type 2 diabetes. *Sleep*, 36(5), 641-649.
15. Warkentin, L. M., Das, D., Majumdar, S. R., Johnson, J. A., & Padwal, R. S. (2014). The effect of weight loss on health-related quality of life: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obesity Reviews*, 15(3), 169-182.
16. Wright, F., Boyle, S., Baxter, K., Gilchrist, L., Nellaney, J., Greenlaw, N., & Forde, L. (2013). Understanding the relationship between weight loss, emotional well-being and health-related quality of life in patients attending a specialist obesity weight management service. *Journal of Health Psychology*, 18(4), 574-586.
17. Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., ... & Loria, C. M. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Part B), 2985-3023.
18. Yumuk, V., Tsigos, C., Fried, M., Schindler, K., Busetto, L., Micic, D., ... & Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. (2015). European guidelines for obesity management in adults. *Obesity Facts*, 8(6), 402-424.
19. Flint, A., Raben, A., Astrup, A., & Holst, J. J. (1998). Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 101(3), 515-520.
20. Nauck, M. A., Kleine, N., Ørskov, C., Holst, J. J., Willms, B., & Creutzfeldt, W. (1993). Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 36(8), 741-744.
21. Holst, J. J. (1994). Glucagonlike peptide 1: a newly discovered gastrointestinal hormone. *Gastroenterology*, 107(6), 1848-1855.
22. Nauck, M. A., Niedereichholz, U., Ettl, R., Holst, J. J., Ørskov, C., Ritzel, R., & Schmiegel, W. H. (1997). Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 273(5), E981-E988.
23. Suzuki, K., Jayasena, C. N., & Bloom, S. R. (2012). Obesity and appetite control. *Experimental Diabetes Research*, 2012.
24. Pratley, R. E., & Gilbert, M. (2008). Targeting incretins in type 2 diabetes: role of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *The Review of Diabetic Studies*, 5(2), 73.
25. Saxenda kısa ürün bilgisi. Available at: <https://prospektus.co/ilac/saxenda-6-mg-ml-sc-enjeksiyonluk-cozelti-iceren-kullanima-hazir-3-kalem/kisa-urun-bilgisi/>
26. Pi-Sunyer, X., Astrup, A., Fujioka, K., Greenway, F., Halpern, A., Krempf, M., ... & Wilding, J. P. (2015). A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *New England Journal of Medicine*, 373(1), 11-22.
27. Wadden, T. A., Hollander, P., Klein, S., Niswender, K., Woo, V., Hale, P. M., & Aronne, L. (2013). Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE

# KONUŞMA METİNLERİ

Maintenance randomized study. *International journal of obesity*, 37(11), 1443.

28. Davies, M. J., Bergenstal, R., Bode, B., Kushner, R. F., Lewin, A., Skjøth, T. V., ... & DeFronzo, R. A. (2015). Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *Jama*, 314(7), 687-699.
29. Blackman, A., Foster, G. D., Zammit, G., Rosenberg, R., Aronne, L., Wadden, T., ... & Mignot, E. (2016). Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *International journal of obesity*, 40(8), 1310.
30. Astrup, A., Carraro, R., Finer, N., Harper, A., Kunesova, M., Lean, M. E. J., ... & Savolainen, M. J. (2012). Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *International journal of obesity*, 36(6), 843.
31. Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F., Nauck, M. A., ... & Steinberg, W. M. (2016). Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 311-322.
32. le Roux, C. W., Astrup, A., Fujioka, K., Greenway, F., Lau, D. C., Van Gaal, L., ... & Pi-Sunyer, X. (2017). 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*, 389(10077), 1399-1409.
33. Hegedüs, L., Moses, A. C., Zdravkovic, M., Le Thi, T., & Daniels, G. H. (2011). GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(3), 853-860.

# KONUŞMA METİNLERİ

## WHAT IS THE PALLIATIVE CARE? WHAT IS PALLIATIVE CARE NOT ?

**MELTEM UYAR**

EGE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ALGOLOGY DEPARTMENT, IZMIR

Palliative care is specialized medical care for people living with a serious illness. This type of care is focused on providing relief from the symptoms and stress of the illness. The goal is to improve quality of life for both the patient and the family.

Palliative care is provided by a specially-trained team of doctors, nurses and other specialists who work together with a patient's other doctors to provide an extra layer of support. Palliative care is based on the needs of the patient, not on the patient's prognosis. This care is appropriate at any age and at any stage in a serious illness.

Palliative care teams specialize in treating people suffering from the symptoms and stress of serious illnesses such as cancer, congestive heart failure (CHF), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), kidney disease, Alzheimer's, Parkinson's, Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and many more. This type of care treats pain, depression, shortness of breath, fatigue, constipation, nausea, loss of appetite, difficulty sleeping, anxiety and any other symptoms that may be causing distress.

The team will help you gain the strength to carry on with daily life. In short, palliative care will help improve your quality of life.

The goal of palliative care is to improve quality of life. Palliative care specialists treat people living with many disease types and chronic illnesses. These include cancer, cardiac disease such as congestive heart failure (CHF), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), kidney failure, Alzheimer's, Parkinson's, Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and many more.

Palliative care focuses on the symptoms and stress of the disease and the treatment. It treats a wide range of issues that can include pain, depression, anxiety, fatigue, shortness of breath, constipation, nausea, loss of appetite and difficulty sleeping.

Palliative care teams improve your quality of life. They do this by helping you tolerate medical treatments, helping you match your goals to your treatment choices, supporting your family caregivers and more.

Palliative care is an interdisciplinary medical specialty that focuses on preventing and relieving suffering and on supporting the best possible quality of life QOL for patients who are facing a serious and or life threatening illness and their families.

Palliative care aims to relieve suffering in all stages of disease and does not have to be limited to end of life care. Palliative care may be provided along with curative or life prolonging treatments

In keeping with the family oriented approach palliative care also extends to the family's bereavement period.

In addition to symptom management other objectives of comprehensive palliative support include establishing

# KONUŞMA METİNLERİ

goals of care that are in keeping with the patient's values and preferences consistent and sustained communication between the patient and all those involved in his/her care psychosocial "spiritual" and practical support both to patients and their family caregivers and coordination across sites of care.

Frequently encountered symptoms in patients with an advanced serious and/or life-threatening illness include pain, dyspnea, fatigue, dry mouth, dysphagia and aspiration, loss of appetite- and weight, nausea and vomiting, constipation, edema, depression, anxiety, demoralization and delirium. In palliative care populations symptom, etiology is commonly multifactorial. As an example among patients with advanced cancer symptoms may result from the disease, from treatment for the disease or from other concurrent unrelated conditions.

Patient descriptions and symptom ratings are the primary data for overall assessment. The use of different dimensions: severity, frequency, distress, interference may help when patients and families get stuck on trying to describe the impact of a symptom.

Once a symptom is identified timely reevaluation is necessary to determine whether it has improved after a specific therapeutic intervention.

Clinician "caregiver" and patient assessments of symptoms may differ. Clinicians tend to rate the severity of symptoms lower than patients.

The patient's assessment of symptom relief is important and may differ from that of the health professional.

Performance status is a key indicator of prognosis in individuals with advanced terminal disease and is associated with symptom severity. For patients with advanced "serious" life-threatening diseases such as those referred to palliative care programs "the presence or absence of certain symptoms" particularly dyspnea may help physicians provide a more refined estimate of patient survival.

New investigations on palliative care patients who may be quite ill, particularly if they are at the end of life should not be pursued unless the result is expected to change management of a symptom complex.

Estimates suggest that worldwide 19 million people need palliative care, 66% of whom have non-cancer conditions. Current trends suggest that older people with progressive long-term conditions will be increasingly prevalent amongst those in need of palliative care. These patients may have needs different from those of younger patients with malignancy who are those more typically seen by specialist palliative care services. Whilst there has been a shift to offering palliative care to other single non-cancer diseases, this does not routinely extend to those with multimorbidity, typically those dying in old age. Worldwide, multi-morbidity is increasing dramatically which requires a new and different clinical and service response. Due to the interplay of multimorbid long-term conditions and frailty, older people have very different patterns of illness. Their periods of illness are often protracted, with episodic crisis events, any one of which may be the terminal event. Older people with advanced illness have preferences for care which are strongly influenced by family and care context, and will likely require different configurations of palliative care services. The World Health Organization calls for a strengthening of palliative care as a component of care across long-term conditions and older age groups.

Another big concern is that general practitioners and family physicians have opiophobia and do not know appropriate algorithms for pain management and the use of morphine and how to manage its side effects.

Hospice care focuses on a person's last six months of life or less. When curative treatment is no longer an option, hospice professionals work to make the patient's life as comfortable as possible. This means that hospice care includes palliative care, because the goal is to make the patient as comfortable as possible for the time that's left.

## REFERENCES

1. Munday, D, Petrova, M, Dale J Exploring preferences for place of death with terminally ill
2. patients qualitative study of experiences of general practitioners and community nurses in
3. England BMJ 2009, 339: 239

# KONUŞMA METİNLERİ

4. Boyd EA, Lo B, Evans LR et al. It is not just what the doctor tells me: factors that influence surrogate decision makers' perceptions of prognosis. *Crit Care Med* 2010; 38:1270
5. Cox CE, White DB, Hough CL et al. Effects of a Personalized Web Based Decision Aid for surrogate Decision Makers of Patients With Prolonged Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med* 2019
7. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1000 patients. *Support Care Cancer* 2000; 8:175
8. Basch E, Deal AM, Kris MG et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34:557
9. Bubis LD, Davis L, Mahar A et al. Symptom Burden in the First Year After Cancer Diagnosis: An Analysis of Patient-Reported Outcomes. *J Clin Oncol* 2018; 36:1103
10. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, and renal disease. *Eur J Pain Symptom Manage* 2006; 3:158

# KONUŞMA METİNLERİ

## PALYATİF BAKIM ÜLKEMİZDE GÜNCEL DURUM, HASTA KABULÜ, TAKİBİ, ZOR KARARLAR

**MEHMET YÜRÜYEN**

SBÜ, BAKIRKÖY DR SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ,  
PALYATİF BAKIM MERKEZİ

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde yaşlı nüfus giderek artmaktadır. Ülkemizde yapılan son nüfus sayımında yaşlı nüfus oranı %8,8 olarak saptandı (1). Bu yüzdende, ülkemizi yaşlı toplum olarak değerlendirebiliriz. Klinik pratiğimizde kronik hastalıklı ve ileri evre onkolojik hastalığı olan yaşlı hastalarla daha sık karşılaşmaktayız. Bu hastaların bakım tedavileri hastanede, evde ve/veya hospis merkezlerinde yapılmaktadır. Bakım sürecindeki yaşlı hastalarda birçok sorun vardır. Sık karşılaşılan sorunlar içerisinde ağrı, dispne, gastrointestinal şikâyetler (bulantı-kusma, kabızlık, fekalit vs), bası yarası, beslenme bozukluğu, uyku bozukluğu ve davranış bozukluğu ön plana çıkmaktadır (2).

Palyatif bakım, yaşamı tehdit eden hastalıklardan kaynaklanan problemler ile karşılaşan hastaların ve hasta yakınlarının yaşam kalitesini, başta ağrı olmak üzere tüm fiziksel, psiko-sosyal ve ruhsal problemlerin erken tespit edilerek ve etkili değerlendirmeler yapılarak önlenmesi veya giderilmesi yolları ile arttıran merkezlerdir. Ülkemizde palyatif bakım merkezleri yeterli olmamakla beraber son yıllarda sayısı giderek artmaktadır. T.C. Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü Palyatif Bakım Hizmetini Toplam: 81 ilde 5.249 yatak ile 391 Sağlık tesisi tarafından vermektedir (3). Ancak bu merkezlere gerek hasta kabulü, gerekse de yönetsel açıdan birçok sorun ortaya çıkmaktadır. Bu sunumda ülkemizdeki palyatif bakım merkezleri ile ilgili olarak güncel durum, yaşanan sorunlar ve hasta kabulündeki zor kararlar üzerine odaklanacağız.

### Kaynaklar

1. Yaşlı nüfus sayısı, Türkiye İstatistik Kurumu verileri, 2018. Erişim adresi: <http://www.tuik.gov.tr/UstMenu.do?metod=temelist>.
2. Yürüyen M, Tevetoğlu Özbaş I, Tekmen Y, Polat Ö, Arslan İ, Okuturlar Y. Palyatif Bakım Hastalarında Klinik Özellikler ve Prognostik Faktörler. Konuralp Tıp Dergisi 2018;10(1):74-80.
3. Palyatif Bakım Güncel Durum verileri, 2019. Erişim adresi: <https://khgmozellikli.saglik.gov.tr/svg/palyatif.php>.

# KONUŞMA METİNLERİ

## PALYATİF BAKIMDA AĞRI YÖNETİMİ

AYŞEGÜL BİLEN

ALGOLOJİ UZMANI

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre palyatif bakım; kapsamlı bir değerlendirme ve tedaviyle hastalar tarafından yaşanan fiziksel, psikososyal ve manevi semptomların giderilmesini, aynı zamanda ailenin, arkadaşların, bakım verenlerin desteklenmesini ve acılarının hafifletilmesini amaçlar. DSÖ'nün tahminlerine göre,

2011 yılında dünya çapında yaklaşık 54,6 milyon ölüm olmuştur. Bunların, 29 milyondan fazlasının palyatif bakım ihtiyacı olmuştur. Palyatif bakım ihtiyacı olanların en yaygın semptomlardan biri olan ağrı prevalansı palyatif bakım ihtiyacının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. (1)

Palyatif bakımda yaşam ve ölüm normal süreçler olarak görülür. Ölüm ne geciktirilir ne de hızlandırılır, amaç yaşamdan ölüme geçişi kolaylaştırmaktır. Yaşam süresinden çok yaşamın niteliğiyle ilgilenir. Ölüm yaklaştıkça hastayı ve aileyi rahatlatıcı önlemler yoğunlaştırılır ve hastanın kaybindan sonra palyatif bakım ailenin yaş sürecinde desteklenmesine odaklanır. (2)

Palyatif bakımda ağrı hem malign hem de malign hastalıklarda en sık görülen semptomlardan biridir. Bu nedenle ağrı yönetimi önemli sorun ağrı olup, palyatif bakımın temel amaçlarından biri ağrıyı önlemektir. Ağrı tedavisi bir insanlık hakkıdır ve tüm sağlık profesyonellerinin sorumluluğudur. Yaşam kalitesinin beklenen hedeflere ulaşması için ağrı kontrolü etkin bir şekilde yapılmalıdır. Bunun için de öncelikle Margo MC Caffery'in tanımladığı gibi "ağrı hastanın söylediği şeydir. Eğer söylüyorsa vardır. Ona inanmak gerekir" görüşüne öncelikle bakılmalıdır. Palyatif bakımda ağrı yönetiminin amacı, en az yan etki ve en ucuz tedavi ile hastanın aktivitesinin artırılması, fiziksel ve psikolojik iyiliğin sağlanması, yaşam kalitesinin artırılmasını hedeflemek olmalıdır. (3)

Ağrı tedavisinin planlanmasına ilk aşamada fizik muayene ve anamnez ile hastanın değerlendirilmesi ile başlanmalıdır. Sonrasında hasta ve ailesiyle beklentileri, umutları ve hastalığın seyri ile görüşmek ve ağrı tedavi planını paylaşmak gelmelidir. Tedavi planı hastaya uygun farmakolojik, nonfarmakolojik, girişimsel tedavi modalitelerini içermelidir. Her aşamada tedavi planı gözden geçirilmelidir.

Hasta değerlendirilirken ; ağrının başlangıç zamanı, yeri, lokalizasyon, karakteristiği, yansıyan ağrı var mı, ağrıyı şiddetlendiren ya da yatıştıran faktörler, alevlenme ağrısının olup olmadığı ve ilaç yan etkileri değerlendirilmeli ve not edilmelidir.

Bu değerlendirme sonrasında ağrı tedavi protokolü belirlenmelidir.(4)

Ağrı değerlendirilmesinde VAS ( visual analog skala ) gibi tek boyutlu skalalar kullanılabileceği ya da Mc Gill Melzack gibi çok boyutlu skalar kullanılabilir. Vas gibi tek boyutlu skalar basittir, kolay uygulanabilirler ve kısa zamanda ağrı değerlendirmesine olanak sağlar . (4)

Ağrı nosiseptif ya da nöropatik olabilir. Nosiseptif ağrı duysal reseptörler ve sinirler yoluyla algılanan ağrı tipidir, somatik ve visseral orijinli olabilir. Nosiseptif ağrı nonopioid analjeziklere ve opioidlere iyi yanıt verir. Nöropatik ağrı periferik ya da santral sinir sisteminin anormal işlevi sonucudur, nonopioid ve opioid analjeziklere ek olarak adjuvan ilaçlara gereksinim vardır .Kronik ağrı genellikle miks tiptedir.Palyatif bakım hastalarında ağrı kronik



# KONUŞMA METİNLERİ

ağrıdır ancak akut ağrı alevlenmeleri tabloya eşlik edebilir. Ani başlar, hasarlanmayı takiben hemen hissedilir, şiddetlidir ve genellikle kısa sürelidir. Beklenen yaşam süresinin ötesinde devam eden sürekli veya tekrarlayan ağrıdır. Her palyatif bakım hastası, akut ve kronik ağrı yönetiminin genel bakımlarının ayrılmaz bir parçası olacağı beklentisine sahip olmalıdır ( 4,5)

Alevlenme ağrısı kanser hastalarında sıkça rastanan ağrı tipidir. Bazal ağrının göreceli olarak stabil ve yeterince kontrol altında olmasına rağmen kendiliğinden veya tahmin edilebilir ya da edilemeyen bir tetikleyici nedeniyle ortaya çıkan geçici, şiddetli ağrıdır. Orta veya şiddetli olabilir. Hızlı başlar, kısa sürelidir ve ön görülemez. Bu nedenle hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler.(6)

Palyatif bakımda ağrı tedavisi: DSÖ' nün analjezik basamağına göre planlanmalı, düzenli ve sürekli olmalı, hem farmakolojik hem de non farmakolojik tedavileri içermeli ve multidisipliner olmalıdır. (7)

Ağrı tedavisinde analjiler DSÖ' nün analjezik kullanım ilkelerine uygun şekilde kullanıldığında hastaların % 85'inde yeterli analjezi sağlanabilmektedir. Analjezik kullanım ilkelerine göre analjezik seçimi ağrının şiddetine göre basamak prensibi doğrultusunda yapılmalıdır. Hiç analjezik kullanmamış hastalarda mutlaka birinci basamaktan başlanması ve bir basamağın doğru değerlendirilebilmesi için en az 24 saatlik bir sürenin geçmesi gerekir.(7)

Analjezik seçiminde ağrının nedeni ve niteliği dikkate alınmalıdır. Ağrının nedeni ve mekanizması kullanılacak ilaçların belirlenmesinde önemli rol oynar.

İnflamasyonun neden olduğu ağrı tipinde NSAİİ ; ateşi olan hastada parasetamol veya metamizol, kolik tarzındaki visseral ağrıda metamizol, kemik metastazlarına bağlı oluşan ağrıda NSAİİ, nöropatik ağrılarda antidepresanlar, antikonvülzanlar gibi adjuvan analjezikler tercih edilmelidir. (7)

Öncelikle oral yol tercih edilmelidir. Transdermal, transmukozal, sublingual, intranasal ve rektal gibi diğer noninvaziv yollar oral yola alternatif olabilir.

Noninvaziv uygulama yolu mümkün değil ise spinal yol (intratekal- epidural) tercih edilmelidir. Parenteral yol seçilecek ise ilk tercih supcutan yol olmalıdır.

Analjezikler düzenli zaman aralıkları ile ağrı başlamadan verilmeli ve 24 saat kesintisiz etkinliğin sağlanmasıdır. Yan etki profilaksisi ve tedavisi yapılmalıdır.

Gereğinde adjuvan ilaçlara başvurulmalıdır. (8)

DSÖ, ağrının basamak sistemine göre birinci basamakta nonopioid analjezikler yer alır. Aspirin, Parasetamol, Metamizol ve NSAİİ ( Non-selektif COX inhibitörleri ve Selektif COX-2 inhibitörleri ) bu gruptadır. Bu ilaçlarla ağrı geçmiyorsa ikinci basamağa geçilir ve tedaviye zayıf opioid ilaçlar (kodein, tramadol) eklenir. Birinci ve ikinci basamaktaki ilaçlarla ağrı azalmıyorsa üçüncü basamak tedaviye (güçlü opioidler; fentanil, morfin) geçilir. Opioidler kısa etkili (Tramadol, Oral transmukozal fentanil, hidrokodon, hidromorfon, morfin ve oksikodon ) ve uzun etkili (yavaş salınımlı morfin, transdermal fentanil, metadon, Oksikodon Cr, OROS ) olarak ikiye ayrılır. Böbrek yetersizliği olan hastada: morfin kontrendikedir. En güvenli olanlar fentanil ve buprenorfin (oksikodon)dur. Karaciğer yetersizliği olan hastada ise Kodein kontrendikedir, en güvenilir fentanil. Meperidin ise kronik ağrıda kullanılmamalıdır. Tekrarlanan dozlarda MSS'de toksik etkiye neden olur, yarılanma ömrü çok uzundur.

Anksiyete, tremor, myoklonus, jeneralize nöbetler neden olabilir. 48 saatten uzun süreli kullanılmamalıdır. (7)

Opioidlerin yan etkisi olan konstipasyon, bulantı-kusma, sedasyon ve solunum depresyonunun hastaların semptomlarına eklenebileceği unutulmamalıdır. Yan etki profilaksisi ve tedavi mutlaka uygulanmalıdır. Eğer yan etkiler tolere edilemiyorsa opioid rotasyonu yapılabilir. (7, 8)

Her basamakta kendisi analjezik olmayan ve kullanımları ağrı tedavisi dışında olmasına rağmen analjeziklerin etkisini artıran adjuvan (koanaljezik) ilaçlar (antidepresan, antikonvülzan, nöroleptik, kortikosteroid, oral lokal anes-

# KONUŞMA METİNLERİ

tezik, anksiyolitik) tedaviye eklenebilir. Örneğin Kortikosteroidler artmış kafa içi basıncı, sinir, pleksus, spinal kord basısı, karaciğer kapsül ağrısı, pelvis ve retroperiton tümörleri, lenfödem, başboyun metastazları gibi durumlarda antiinflamatuar ve ödem azaltıcı etkiyle ağrıyı önleyebilirler. (8-9)

Medikal tedaviye yanıt olmadığında ya da ona ek olarak nörolitik bloklar uygulanabilir.(10)

## SEMPATİK BLOKLAR

- Stellat gangliyon: baş-boyun ve üst ekstremiteler
- Çölyak pleksus: abdominal (özellikle üst: pankreas, kc, mide)
- Splanknik sinir: abdominal (özellikle üst: pankreas, kc, mide)
- Lomber sempatik gangliyon: alt ekstremiteler
- Superiyor hipogastrik pleksus: pelvis
- Gangliyon impar bloğu: perine, anüs ağrılarında uygulanır.

## SOMATİK BLOKLAR

- Gasser gangliyon bloğu
- İnterkostal sinir bloğu
- İlioinguinal, iliohipogastrik, pudendal sinir bloğu
- Brakial pleksus ve dalları bloğu
- Lomber pleksus ve dalları bloğu
- Sakral pleksus ve dalları bloğu

Farmakolojik yöntemlerin ve diğer girişimsel yöntemlerin başarısız olduğu ya da yeterli gelmediği kronik ağrılı hastalarda intraspinal analjezi kullanılır. Epidural tünelli ya da port kataterler, intratekal tünelli ya da port kataterler bu uygulamalar arasındadır. (10)

Farmakolojik olmayan ve hastanın ağrısını rahatlatan fizyoterapi ve egzersiz, masaj, TENS , akupunktur, kognitif davranışsal terapi, müzik terapi ve relaksasyon teknikleri gibi teknikler ağrı yönetiminin her aşamasında kullanılabilir.

Sonuç olarak palyatif bakımda ağrı tedavisi hastaya özel programla ve multidisipliner bir yaklaşım ile yapılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, Shugarman LR, Wilkinson A, Mularski RA, et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. Ann Intern Med 2008;148:147-59.
2. Kabalak AA, Öztürk H, Çağıl H. Yaşamın sonu bakım organizasyonu,palyatif bakım; derleme. Yoğun Bakım Dergisi 2013;11 ( 2) 56-70.
3. Pasero C; Margo McCaffey: Resolute and Visionary.Pain management Nursing2018 ; 19 (2) 89- 91.
4. Köknel Talu G. Ağrılı hastanın değerlendirilmesi. Erdine S (editör). Ağrı. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007:61-9
5. Argoff C. Mechanisms of pain transmission and pharmacologic management. Curr Med Res Opin 2011;27:2019-31.
6. Davies AN, et al. Eur J Pain. 2009;13:331-8.Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. Pain 1990; 41(3) : 273-281
7. Zeppetella G. The WHO analgesic ladder: 25 years on. Br J Nurs 2011;20:S4-S6.
8. M. Fallon, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 29 (Supplement 4): 2018,166-191
9. Mercadante S. Management of cancer pain. Intern Emerg Med 2010;5:S31-5.
10. Erdine S. Nörolitik bloklar :Ne zaman, Nasıl,Niçin. Derleme Ağrı . 2009 21(4):133-140

# KONUŞMA METİNLERİ

## HİPERTANSİF STROKE OLGUSUNDA ACİL YAKLAŞIM

### HÜRTAN ACAR

HASEKİ SULTAN, HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, NÖROLOJİ

Hipertansiyon birçok sistemik komplikasyonu olan çağımızın ciddi sorunlarından biridir. Her türlü uyarı sisteminin adete mükemmel işleği vücudumuzda hipertansiyona yönelik bir çok yeni yapılanmalar ortaya çıkar. Örneğin sistemik hipertansiyonun tedavisiz kaldığı veya yeterli tedavi uygulanmadığı vakalarda kalbin büyüyerek pompa fonksiyonu idame ettirmeye çalışması gibi. Ancak hipertansiyonun en korkulan komplikasyonlarından biri olan Stroke gerçek anlamda hipertansiyon tedavisine geç kaldığımız veya başarısız olduğumuzu kanıtlayan en önemli durumlardan biridir. Başta belirttiğimiz gibi bu son dönemde dahil vücut uyarı sistemlerinin vücudu korumak için yaptığı işlevleri göz ardı edemeyiz.

Tıbbi bir zanaat olarak kabul eden felsefecileri haksız çıkarmayacak şekilde vücudun kendini onarma sistemlerinin bireysel olabileceğini kabul etmeden , algoritmalarla hasta bireylerin tümünü aynı şekilde tedavi etmek büyük hatadır. Mevcut biyokimyasal belirteçler, elektrofizyolojik bulgular , fizik muayene ve radyolojik tanı elemanları bize her hasta için farklı bir tedavi protokolü sunmaktadır. Örneğin tıbbi biyokimya derslerinde öğrendiğimiz, her bir glikoz için otuzaltı ATP kazanımı veren oksidatif sirkülasyon, infarkt gelişen bölgede anaerob solunum ile her bir glikoz molekülü için iki ATP kazanabilecektir. Dolayısıyla özellikle geniş beyin infarktlarına vücut hiperglisemi ile yanıt verecektir. Yaşlı bir hastada 600 mg/dl glukoz değerini 150 mg/dl'ye düşürmek neye mal olur hesabı yapmadan hastaya girişimde bulunmak hastaya bedel ödetir. Strokun erken döneminde zararlanma bölgesi çevresinde kritik metabolizma sınırında olan henüz canlı hücreleride kaybetmek.

Stroke hastası için iki ayrı profesyonel düşünce vardır.1- Algoritmanın söylediğini yapalım yüksek ne değer bulursak düşürelim, düşük ne değer bulduysak yükseltelim.2-Stroke gerçeğini kabul ettik, ama hasta yakınlarına yatağa bağımlı bir hasta vermektense,kendi yaşam ihtiyaçlarını gözetim altında zorluklada olsa sürdürebilecek bir hasta vermek idealiyle erken stroke hastalarında vücudun erken onarım uyarılarına sertçe saldırmamak.

Beyin sağlıklı metabolizmasında , kan akımı hipoksiye doğru yönlendirilirken, stroke geçiren metabolizması bozulan bir beyinde kan akımı yalnız ve sadece basınç gradienti ile sağlanmaktadır. O zaman vücudun beyne kan gönderebilmek için, kafa içi basıncını aşabilecek tek savunması olan sistemik hipertansiyonu elinden almak stroku daha yıkıcı bir hale getirmek olacaktır. Beyin ölümü öncesinde dahi vücut, beyne son bir gayret ile kan gönderebilmek için katekolamin fırtınası ile çok yüksek kan basıncı değerlerine çıkar bu süreçten başarısız çıkarsa diğer hayati organları korumak için tansiyonu aşağı çeker.

Stroke hastası için hipertansiyonun fayda gösterdiği erken dönemlerde, uzun etkili ajanlarla araya girmek gereklidir. Kırmızı sınır sistolik kan basıncının 180 mm hg'yi aştığı, diastolik kan basıncının 120mm hg'yi aştığı durumlardır. Böyle durumlarda kısa etkili beta blokör ajanlar Esmolol gibi, perlinganit infizyonu gibi hemen müdahale edip aşırı tansiyon düşmelerine izin vermeyeceğimiz preparatlar kullanılmalı. Bir yandan da kafa içi basınç artışını engelleyebilmek asıl hipertansiyona sebep olan beyin ödemi ortadan kaldırmak için mücadele edilmeli. Bunun için eğer hastada konjestif yetmezlik yok ise hipertonic sıvılar örneğin 100 ml/saat gibi mannitol %20 iv verilebilir. Kesin ve kati olarak beyin ödemi artırabilecek hipotonik sıvılardan örneğin %5 dextroz dan kaçınılmalı.Hemodinamiği sağlayabilmek için izotonik sıvılardan %5 dextrozlu ringer laktat verilmeli. Yine beyin ödemi

# KONUŞMA METİNLERİ

artıran hipoksiden kaçınmak için aspirasyonu önlemek adına hasta 60 derece açı ile yatırılmalıdır. Hemodinamiği bozan derin anemi, hipovolemi gibi riskli durumlarda kalbin pompa fonksiyonunu bozan konjestif yetmezlikte bir trombüs olmaksızın watershed dediğimiz iki arterin ortak sulama alanlarında infarktlara yol açabileceğinden gerekiyorsa crossmatch tamamlanana kadar hastaya plasma genişleticiler verilebilir ve dehidratasyon bulgusu varsa mutlaka hasta hidrate edilmeli, varsa konjestif yetmezlikle mücadele edilmelidir.

Stroke zamanla yarışılması gereken bir durum olup, erken dönemde yapılabilecek hızlı değerlendirme ile hastaları yatağa bağımlı durumda kalmalarına mani olabileceğimizi unutmayalım. Tartışılacak şey trombektomi, trombolitik tedavi veya kanamalarda erken dekompresyon değil akut stroke”da hastaya uygun değerlendirme yapılabilmesidir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## PROBLEMS AND RECOMMENDED SOLUTIONS IN PALLIATIVE CARE DAILY PRACTICE

PINAR TOSUN TAŞAR

ATATURK UNIVERSITY HOSPITAL, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, DIVISION OF GERIATRICS

Problems that arise in the daily practice of palliative care can be categorized in four groups:

1. Ethical Issues
2. Staff-related Issues
3. Patient-related Issues
4. Issues Related to Patients' Relatives

**1. Ethical Issues:** Although palliative care is provided to individuals of all ages, it is especially important for older adults. The rising frequency of both chronic and acute illnesses with age increases the importance of palliative care for the elderly. In addition, the increase in Alzheimer's disease and various other cognitive disorders with old age diminishes elderly individuals' decision-making capacity. For this reason, ethical issues are of great importance for elderly individuals under palliative care.

One of the main ethical issues regarding palliative care for the elderly is the question of who decides or consents to medical interventions provided to the elderly individual [1]. The wishes and requests of elderly individuals who have decision-making capacity should be given priority. Refusing treatment may also be among these requests. According to jurisprudence, all planned interventions must be approved by the patient. In Turkish law, article 24 of the Patient Rights Regulation states that the patient's consent and permission must be obtained to perform medical interventions [2]. In addition to deciding the nature and duration of the medical intervention, it is equally important for the elderly individual to determine the care setting [1]. Palliative care can be provided either at home or in a health center. The wishes of elderly patients with decision-making capacity should be taken into consideration when planning the care setting. However, this may not always be possible due to bureaucratic obstacles, financial difficulties, and other barriers. For example, palliative care in an institution may be prohibitively expensive, or alternatively, in-home palliative care may not be feasible due to lack of an available family member or professional caregiver to provide care in the patient's home. Article 8 of the Patient Rights Regulation discusses the right to choose and change the health institution, and Article 9 refers to the right to meet, choose, and change health personnel [2]. Elderly persons with decision-making capacity can have a say about interventions made after they lose their decision-making capacity by issuing an 'authorization statement.' Article 9 of the Oviedo Convention stipulates that "the previously expressed wishes relating to a medical intervention by a patient who is not, at the time of the intervention, in a state to express his or her wishes shall be taken into account" [3]. The same statement is found in Article 24 of the Patient Rights Regulation [4]. This is an effective way to avoid problems that may arise in the decision-making process when healthy elderly individuals lose their decision-making capacity. However, while the rate at which this method is implemented in Turkey is not known exactly, estimates are low. If an elderly patient does not have decision-making capacity or is unable to participate in the decision-making process due to coma or intensive care, then the judgments of their relatives and health care personnel may come into play. However, regarding patients with cognitive disorders and disabilities, the law states that "interventions to an adult who is unable to provide consent due to mental illness, a disease, or similar reasons can only be performed with permis-

# KONUŞMA METİNLERİ

sion from his or her representative or the legally designated person or office” [3]. If an elderly patient is cognitively impaired due to dementia or a similar illness and does not have decision-making capacity, decisions may be made by their legal representative. However, according to the law, medical interventions can only be implemented for a patient’s direct benefit. Any intervention that is not in the best interest of the patient is legally inappropriate.

Euthanasia is a highly controversial issue in the global literature in terms of the ethical dimension of palliative care [5]. Physician-assisted suicide is also a highly controversial concept. Euthanasia and physician-assisted suicide are legal in certain European countries such as Switzerland, the Netherlands, Germany, and Luxembourg and in some states of the United States, such as Washington, California, and Oregon, but are prohibited in many other countries, including Turkey. Particularly in Muslim countries, religious sentiment presents an obstacle regarding this issue, whereas the ‘death with dignity’ argument prevails in places where euthanasia and physician-assisted suicide are legal. Dignified death is a frequently discussed subject in the western literature, but is not addressed much in Turkey both for cultural and religious reasons. However, the concept of death with dignity is not only related to the issues of euthanasia and physician-assisted suicide, but also to the wishes and preferences of patients in the terminal stage of disease. The matters of privacy and confidentiality are also debated with respect to dignified death [5]. One of the most important ethical issues within the context of elderly palliative care is resuscitation [6, 7]. In some cases, the decision may be made to not resuscitate patients. In such cases, not resuscitating older patients may seem like an easier decision to make than with younger patients. However, this idea stems from ageism and is ethically suspect. Furthermore, non-resuscitation is defined as an act of negligence in the Turkish Penal Code and is considered a crime. That said, if the patient has provided informed consent or issued an authorization statement, it may not present a legal problem.

Violation of privacy, or lack of protection of an individual’s physical privacy, is frequently encountered by elderly under palliative care. It is common for elderly individuals’ sexuality to be disregarded due to ageism and consequently, for their privacy to not be respected. Privacy is particularly important when maintaining the bodily hygiene of bedbound elderly individuals and performing excretion-related tasks such as changing diapers, catheters, and stoma bags. The issue of privacy may become more problematic in collective care settings. It should be kept in mind that bodily privacy should be protected for all elderly individuals under palliative care, whether they are cognitively intact, have diminished mental competency, or even are completely unconscious [4]. To resolve ethical issues related to palliative care, this subject must be investigated with further research and addressed during health education. Therefore, it is critical to include courses on the ethics of palliative care in medical and health sciences education curricula and for instructors and students to share their experiences in order to increase their knowledge and awareness of ethical issues. In fact, medical students were reported to benefit greatly from a course on the ethics of palliative care [8-10].

**2. Staff-related Issues:** As is understood from the definition and components of palliative care, the goal is to meet the many medical, social, psychological, and spiritual needs of the patient. Since it is not possible for any single professional group to meet all of these needs, this can only be achieved through multidisciplinary collaboration. Working together, caregivers from different professional specializations should be able to easily respond to needs that they could not respond to alone. Palliative care services can be provided in hospitals, outpatient clinics, nursing homes, or at home. Palliative care for the homeless has also become a goal in other countries. However, the use of the expression “preferably an anesthesiologist” regarding the designation of head physicians of palliative care units in Article 4, clause f of the Palliative Care Regulation suggests that lawmakers in Turkey do not have an accurate understanding of palliative care [11]. Geriatric care and palliative care have many common features. Palliative care teams should be especially vigilant for common geriatric syndromes that are associated with higher mortality, such as delirium, dementia, pressure sores, and malnutrition.

**3. Patient-related Issues:** With the growing need for palliative care in Turkey, existing palliative care services have become inadequate. In 2011, the Palya-Turk project was initiated by the Turkish Ministry of Health in order to develop a palliative care organization model [6]. Within the scope of this project, steps were taken to promote

# KONUŞMA METİNLERİ

health personnel training, raise awareness of this issue in universities and hospitals, and increase the number of palliative care units. In 2015, a new Directive on the Procedures and Principles of the Practice of Palliative Care Services was issued. This directive encompasses the definition of palliative care centers; the establishment and physical conditions of these centers; the duties, authority, and responsibilities of palliative care staff; the scope, training, and oversight of palliative care services; and collaboration with other institutions and organizations. It is predicted that this increase in palliative care services will continue rapidly in the coming years [12].

Due to the lack of systemic monitoring in home palliative care, patients must be hospitalized even for simple procedures, which increases both workload and cost. Patients can be monitored at home with a pacer after discharge. With the relevant software, all the notes that patients enter into the device can be viewed remotely by physicians at the hospital, and the active use of this application in home care services can significantly reduce costs by enabling timely intervention [13].

The Home Care Allowance has a crucial function in the care of the disabled and meeting their needs. Due to the large number of disabled persons covered by the law, the Disability Care Service Evaluation Committee must conduct the necessary examination in the care setting in order to rapidly process applications and provide payments to those who are eligible according to the legislation. The Care Services Evaluation Committee consists of at least three members working in social worker, physician, physiotherapist, child development specialist, nurse, or health officer positions. This committee performs the necessary evaluation of the disabled individual and his or her family at their permanent address or place of residence if they do not live at their permanent address, and prepares a care report. However, it was observed that when evaluating the disability level of disabled persons, committees sometimes rejected applications or had divergent opinions despite the existence of relevant regulations. For this reason, Orientation and In-Service Training provided by the Provincial Directorate of Family and Social Policies is mandatory for these multidisciplinary committees when they first assume the role. Nevertheless, there are setbacks in these trainings in some districts due to frequent changing of committee members. A system should be established in which these committees receive refresher trainings at regular intervals from a special Training Unit in order to prevent the victimization of disabled individuals and their caretaking family members [13]. It is very difficult for the in-home practice of palliative care to be managed by the state alone. The Social Security Administration must oversee the services provided, and should be able to solicit assistance from non-governmental organizations and especially from volunteers [13].

**4. Issues Related to Patients' Relatives:** A patient's relatives also need psychological, spiritual, and social support during an illness. These needs are most often related to disease course, the struggle with depression the financial burden of care. Palliative care should include a center that provides support to patients' relatives, especially those who have lost their relatives due to cancer. Common problems faced during in-home palliative care are family burnout, inadequate staffing, and limited means. It should be remembered that the caretaking relatives of the patient also need psychological support during this process [13].

**In conclusion,** palliative care centers are growing in number, both in Turkey and globally. Problems commonly encountered during the provision of palliative care services include ageism, neglect of patient privacy, questions regarding who will decide or consent to medical interventions, issues regarding the management and understaffing of palliative care centers, and inadequate financial support from the government.

## References

1. Türk Ceza Kanunu. Resmi Gazete Tarihi,12.10.2004, sayısı. 25611; Available from: <https://www.tbmm.gov.tr/kanunlar/k5237.html> (erişim tarihi: 15 Kasım 2017).
2. Hasta Hakları Yönetmeliği. Resmi Gazete Tarihi: 01.08.1998 Resmi Gazete Sayısı: 23420.
3. Biyoloji ve tıbbın uygulanması bakımından insan hakları ve insan haysiyetinin korunması sözleşmesi (Oviedo Sözleşmesi). İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun. Kanun No:5013. Kabul tarihi 3.12.2003.

# KONUŞMA METİNLERİ

4. Hasta Hakları Yönetmeliği. Resmi Gazete Tarihi: 01.08.1998 Resmi Gazete Sayısı: 23420.
5. Hedberg, K. and C. New, Oregon's Death With Dignity Act: 20 Years of Experience to Inform the Debate. *Ann Intern Med*, 2017. 167(8): p. 579-583.
6. Demir, M., Palyatif bakım etiği. *Yoğun Bakım Dergisi*, 2016. 7: p. 62-66.
7. Iyilikci, L., et al., Practices of anaesthesiologists with regard to withholding and withdrawal of life support from the critically ill in Turkey. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004. 48(4): p. 457-62.
8. Fins JJ, N.E., An approach to educating residents about palliative care and clinical ethics. *Academic Medicine* 2000. 75(6): p. 662-665.
9. Bolkan, C., et al., Learning through loss: implementing lossography narratives in death education. *Gerontol Geriatr Educ*, 2015. 36(2): p. 124-43.
10. Carrasco, J.M., et al., Palliative Care Medical Education in European Universities: A Descriptive Study and Numerical Scoring System Proposal for Assessing Educational Development. *J Pain Symptom Manage*, 2015. 50(4): p. 516-23 e2.
11. Okumuş, H., Ö. Çiçek, and M. Aluştokat, Jinekolojik onkoloji hemşireliğinde güncel durum. *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi* 2015. 2: p. 1-12.
12. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Palyatif bakım hizmetlerinin uygulama usul ve esasları hakkında yönerge. 07.07.2015.
13. Palyatif Bakım Evde ve Hastanede Çalıştay Raporu, ed. Prof. Dr. Fehmi Akçiçek, Prof. Dr. Z. Çiçek Fadiloğlu, Editör Yardımcıları, Uzm. Dr. Sevnaz Şahin, Psk. Mevlüt Ülgen, Prof. Dr. Fisun Şenuzun Aykar. 2013, İzmir. 33-40.



# KONUŞMA METİNLERİ

## PALYATİF BAKIM ÜNİTESİNDE ANTİBİYOTİK VE ENFEKSİYON MESELESİ

**MUSTAFA HAKAN YILMAZTÜRK**

SB. TAKSİM EAH, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Palyatif bakım, hayatı tehdit eden hastalığı olan bireyin ağrısını önleyerek veya hafifleterek mümkün olan en iyi yaşam kalitesini destekleyen, birçok disiplinin birlikte çalıştığı bir tıbbi uzmanlık alanıdır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1986 yılındaki tanımında "tedaviye yanıt vermeyen hastaların tüm bakımı", 2002 yılında "Yaşamı tehdit eden bir hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan ağrı ve diğer problemlerin erken tanınması ve değerlendirilmesi ile fiziksel, psikososyal ve manevi gereksinimlerin karşılanmasını yaşam kalitesinin artırılmasını hedefleyen hasta ve hasta yakınlarının desteklediği bir yaklaşımdır" tanımını getirmiştir. 2014 yılında bu tanıma "Palyatif bakım tüm hekimlerin vicdani sorumluluğudur" görüşü eklendi.

Palyatif bakımın 21.yy'da temel amacı, yaşam kalitesini artırarak, iyileşmeyi destekleyerek süreci eziyet verici elem dolu bir mücadeleden çıkartıp tamlik, bütünlük, hoşnutluk haline getirmektir.<sup>1</sup>

Palyatif bakım, hasta yasadece yaşamının son döneminde değil, tanı anından itibaren verilmesi gereken tıbbi bakımdır. Bu nedenle, palyatif bakım aslında sadece palyatif bakım merkezlerinde değil evde, hastanede, bakım evinde, huzurevinde, hospis'lerde yani hastanın hayatını sürdürdüğü her yerde devam ettirilecek bir bakımdır.

Konuşmamda, ileri evre hastalığı olup hayatının son döneminde olan hastalardaki enfeksiyonların yönetiminden ve Antibiyotik kullanım prensiplerinden bahsedilecektir.

Enfeksiyon ve ateş, onkoloji hastalarında ve ileri evre demans gibi kronik hastalığı olanlarda oldukça sıktır ve genellikle bu hastalarda ölüme neden olan olayların tetikleyicisidir. Kanser hastaları, hastalığın kendisine ve aldıkları kemoterapi, radyoterapi gibi küratif tedavilere bağlı olarak enfeksiyonlara açık hale gelmektedirler. İleri evre demans hastalarında ise yutma güçlüğü ve buna bağlı gelişen malnutrisyon, yatağa bağımlılık sonucu gelişen bası yaraları, idrar sondası takılması gibi müdahaleler enfeksiyon gelişme riskini arttırmaktadır. İleri evre demans ve kanser hastaları gibi son dönem böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı olan hastalar da gelişen malnutrisyon, bilinç bulanıklığı, immobilité gibi nedenlerden ötürü sık sık ateş ve enfeksiyon gelişimine maruz kalmaktadırlar. Bu tarz hastalarda rastlanan ciddi enfeksiyonlar için risk faktörlerinden bazıları:

- İleri evre hastalık,
- İleri yaş,
- Hastalık veya tedaviye bağlı immunsupresyon,
- Deliryum,
- Steroid kullanımı,
- Giriş yollarının artmış olması, (Kateter, sonda, port vb.)
- Hipotansiyon, hipoperfüzyon bulguları,
- Etkilenen organda anatomik bozukluk,
- Yatağa bağımlılık,

olarak sayılabilir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Terminal dönemdeki hastaların hastaneye yatırılma sıklığı normal popülasyona oranla kat kat fazladır. Amerika'da demans hastalarının yaklaşık %16'sının hastanede vefat ettiği, bakımevinde kalan ileri evre demans hastalarının da hayatlarının son 90 gününde ortalama 1.6 kez hastaneye götürüldüğü saptanmıştır.<sup>2</sup>

Bu terminal dönemdeki hastalar her ne kadar hastaneye yatırılmış olsalar da, %75'i için hastane düzeyinde bakıma aslında ihtiyaç olmadığı tahmin edilmektedir.<sup>3</sup>

Gereksiz bakımın ve hastane yataklarının aşırı kullanımı dünya ölçeğinde yaygındır. Düşük değerli bakım (ing; low value care) denilen bu tedaviler, kaynakları israf ettiği gibi, hastaya fayda sağlamaz hatta zarar verebilir. Düşük değerli bakım konsepti geniş spektrumludur ve farklı sebeplere dayanır, literatür taraması ve uzmanlarla yapılan görüşmeler ışığında düşük değerli bakım sebeplerinden bazıları aşağıda sıralanmıştır:<sup>4</sup>

1. Asgari sağlık yararı sağlar veya hiç sağlamaz;
2. Sağladığı yarar, verdiği zarara değmez,
3. Sağladığı yarar, katlanılan maliyetlere değmez,
4. Alternatif tedavilerden daha az maliyet-etkindir,
5. Hastanın tercihleriyle uyuzmaz.

Tüm unsurları kapsayan bir tanım yoktur. Bu nedenle, düşük değerli bakım tanımı kullanılmaktadır. Bu tanım, hem hastanın hem de toplumsal bakış açısından düşük değerli olan bakımı içerir.

Verilere göre ileri evre demansı olan hastalar en sık pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır. Oysa bu hastalara bakımevi ya da evlerinde de hastanedekine eşit etkinlikte tedavi verilebilir. Bu yaklaşım, hem hastanın konforunu artırır hem de sağlık sistemine daha az yük getirir.<sup>5</sup> İleri evre demans hastalarında görülen enfeksiyonların yaklaşık yarısı solunum yolu enfeksiyonları, üçte biri ise idrar yolu enfeksiyonları nedeniyledir.<sup>5</sup>

İleri evre kanser hastalarında ise en çok antibiyotik başlanma nedenleri sırasıyla solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve yara yer enfeksiyonlarıdır.<sup>6</sup>

Palyatif bakımda enfeksiyonu olan bir hastaya standart enfeksiyöz tedavi uygulanıp uygulanmayacağına hastanın önceden belirlenen "bakım hedeflerine" göre karar verilmelidir.

Son yıllarda, palyatif bakımda antibiyotiklerin hastaların yaşam süresini uzatmak için değil, enfeksiyona bağlı ortaya çıkan ağrılarını azaltarak hayat kalitesini arttırmak için kullanılması gerektiği yönünde görüşler ileri sürülmektedir. Ciddi enfeksiyona bağlı gelişen sedasyon ve koma halinde iken insancıl bir şekilde ölecek olan hastalara antibiyotik başlanmasının ölüm sürecini uzatarak yeni semptomların gelişmesine ve yeni laboratuvar testlerinin, invaziv girişimlerin yapılmasına yol açtığını belirten çalışmalar da mevcuttur.<sup>7</sup>

Randomize kontrollü çalışmalar olmadığı sürece terminal dönemdeki hastalarda enfeksiyona yönelik başlanan antibiyotiklerin yüksek kaliteli bir palyatif bakıma göre ne oranda sağ kalımı iyileştirdikleri veya semptomatik rahatlama sağlayıp sağlamadıkları belirsiz kalmaya devam edecektir. Gözlemsel veriler, pnömoni için uygulanan antibiyoterapinin daha iyi sağ kalım, ancak daha kötü yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.<sup>7</sup>

Şüpheli idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle verilen antibiyoterapinin ise sağ kalımı etkilemediği, ancak semptomlarda iyileşme sağladığı belirtilmiştir.<sup>8</sup>

Ayrıca, antibiyotiklerin oral, kas içi ya da intravenöz uygulanmasının sağ kalım açısından bir fark yaratmadığı da gösterilmiştir.<sup>9</sup> Bu veriler, bakım hedefinin yaşam süresinin uzatılması olduğu hastalarda dahi antibiyotiklerin oral yoldan verilmesinin, böylece daha agresif parenteral tedavilerden ve gereksiz hastane yatışlarından kaçınılmasının mümkün olduğunu göstermektedir.<sup>10</sup>

Son dönem hastalığı olan hastalarda antibiyotik kullanımı tahinlerin ötesinde yaygındır. Bir çalışmada ileri evre kanseri olup hastanede yatan hastaların %90'ının ölmeden önceki son haftalarında, hospis hastalarının %25'inin son haftalarında, bakımevinde, ileri evre demanslı hastaların %42'sinin ölmeden önceki son 2 hafta içinde antibi-

# KONUŞMA METİNLERİ

çotik aldıkları belirlenmiştir.<sup>11</sup> Ancak, antibiyotikler çoğunlukla enfeksiyonun yeterli klinik ve laboratuvar bulgusu olmadan başlanmaktadır.<sup>2-12</sup> Bu tarz Antibiyotik kullanımı, direnç kazanılması için en büyük risk faktördür.

Çoklu ilaç dirençli (İng:Multiple Drug Resistance-MDR) organizmalarla kolonizasyon oranları, bakımevinde yaşayan ileri yaştaki demanslı bireylerde diğer bakımevi sakinlerine kıyasla üç kat daha fazladır.<sup>13</sup>

Bir prospektif kohort çalışmasında, 12 aylık takip süresince bakımevinde yaşayan ileri evre demanslı hastaların %67'sinin en az bir çoklu ilaç dirençli mikroorganizma ile kolonize olduğu görülmüştür.<sup>14</sup> Bir başka çalışmada ise, en az bir gün kinolon ya da üçüncü - dördüncü jenerasyon sefalosporin grubu bir antibiyotiğe maruz kalanlarda kolonizasyon oranlarının daha da yüksek olduğu tespit edilmiştir.<sup>15</sup>

Antibiyotik uygulamaları çoklu ilaç direnci (MDR) yanında ilaç etkileşimleri, ilaç yan etkileri, Clostridium difficile gibi fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkması ve parenteral uygulamaya ilişkin rahatsızlıklar, artmış maliyet gibi problemlere de yol açabilmektedir.<sup>16-17</sup>

Palyatif bakımdaki bir hastada enfeksiyondan şüphe edildiğinde antibiyotik başlamak için klinisyenin enfeksiyon lehine yeterli kanıtının bulunması gerekir. Amerika Sağlık Hizmetleri Epidemiyolojisi Derneği (İng;Society for Healthcare Epidemiology of America - SHEA) tarafından bakımevinde yaşayan hastalara yönelik antibiyotik başlamak için gerekli minimum kriterlerin belirtildiği bir kılavuz yayınlanmış ve daha sonra bu kriterler, ileri evre demanslı hastaları için revize edilmiştir (Tablo).<sup>13-18</sup>

**Tablo.** Bakımevinde yaşayan ve enfeksiyon şüphesi olan ileri evre demanslı Hastalarında antibiyotik başlanması için gerekli minimum kriterler

Şüpheli idrar yolu enfeksiyonu	Şüpheli alt solunum yolu enfeksiyonu	Şüpheli cilt enfeksiyonu	Ateşli dönem varlığı
<b>A. Foley idrar sondası yok ise;</b>	<b>A. Ateş &gt;38.9°C iken</b>	<b>Yeni veya artmış pürülan drenaj</b>	<b>Ateş &gt; 37.9°C</b>
Sadece akut dizüri	Aşağıdakilerden >= 1 tanesi varsa:	veya	ve
veya	1. Solunum hızı >25 nefes/dk	Aşağıdakilerden >= 1 tanesi varsa:	Aşağıdakilerden >= 1 tanesi varsa:
>37.9 °C ateş varlığı	2. Yeni prodüktif öksürük	1. Ateş > 37.9°C	1. Mental durumda bazal
ve	<b>B. Ateş &lt;38.9°C iken;</b>	2. Kızarıklık	duruma göre değişiklik
Aşağıdakilerden >= 1 tanesi varsa:	Yeni başlayan prodüktif öksürük	3. Yeni veya artmış şişlik	2. Titreme
1. Yeni veya kötüleşen idrar sıklığında (frequency) artış	ve	4. Isı artışı	3. Yaşamsal bulguların stabil olmaması
2. Urgency	Aşağıdakilerden >= 1 tanesi varsa:	5. Hassasiyet	(sistolik kan basıncı <90 mmHg
3. Kostovertebral açı hassasiyeti	1. Nabız >100 atım/dk		veya kalp hızı >100 atım/dk ya da
4. Aşkarhematüri	2. Solunum hızı >25 nefes/dk		solunum hızı >25 nefes/dk)
5. Suprapubik ağrı	3. Titreme		
6. Mental durumda bazal duruma göre değişiklik	4. Mental durumda bazal duruma göre değişiklik		
7. Titreme	<b>C. Ateşsiz KOAH hastasında;</b>		
<b>B. Foley İdrar Sondası var ise;</b>	Yeni/artmış pürülan balgam ile birlikte olan öksürük		
Aşağıdakilerden >= 1 tanesi varsa:			
1. >37.9°C ateş			
2. Titreme			
3. Mental durumda bazal duruma göre değişiklik			

# KONUŞMA METİNLERİ

Demans hastalarında hospis bakımı için önerilen kriterler;

- günlük işlerinde başkasına bağımlı,
- aralıklı veya sürekli idrar / fekal inkontinans olan,
- anlamlı sözlü iletişim kuramayan (yalnızca basmakalıp cümleler veya konuşma yeteneği altı veya daha az anlaşılabilir sözcüklerle sınırlı) olan hastalarda;
- aspirasyon pnömonisi,
- pyelonefrit, septisemi,
- çoklu dekübitüs ülserleri > evre 3,
- antibiyotiklerden sonra tekrarlayan ateş,
- önceki altı ay boyunca %10 kilo kaybı veya serum albümin <2,5 g/dL ile
- yeterli sıvı ve kalori alımının sağlanamaması gibi altı tıbbi komplikasyondan en az birinin ortaya çıkışı durumunu içermektedir.<sup>19</sup>

İleri evre demans hastalarında üriner sistem enfeksiyonları, hastaların değerlendirilmesi ve teşhis konmasındaki zorluklar nedeniyle gereksiz antibiyotik kullanılmasının en yaygın sebebidir.<sup>20</sup> İdrar yolu enfeksiyonu tanısı koymak için hastada enfeksiyon lehine semptomlar ile birlikte enfeksiyonu düşündürür idrar analizi ve idrar kültürü sonucu olmalıdır.İleri evre demans hastalarında ise enfeksiyon yokluğunda bile idrar analizlerinde pyüri saptanabilmektedir. Asemptomatik bakteriüri olarak bilinen bu tablonun ise tedavi endikasyonu yoktur. Demans hastalarında enfeksiyonu düşündüren dizüri, sık idrara çıkma, sıkışma hissi, suprapubik ağrı varlığını sorgulamak mümkün olamadığından, çoğu zaman hastanın bazal durumuna göre bilişsel fonksiyonlarında kötüleşme olması ya da deliryum tablosu gelişmesi enfeksiyon varlığı açısından tek belirti olabilir. Bu nedenle Tablo'daki kriterler arasında mental durum değişikliği de mevcuttur.<sup>13</sup> Ancak tek başına mental durum değişikliği olması, idrar yolu enfeksiyonu için duyarlı ve özgül bir semptom değildir.<sup>20</sup> Şüpheli idrar yolu enfeksiyonunda sondası olmayan bir demans hastasına antibiyotik tedavisi başlamak için mental durum değişikliği ile birlikte ateş yüksekliği de olmalıdır. Kalıcı idrar sondası olan hastada ise başka bir enfeksiyon odağını işaret eden semptom (örneğin yeni gelişen öksürük) yoksa ateş varlığı tek başına idrar yolu enfeksiyonu şüphesiyle antibiyotik başlanması için yeterli kanıt olabilir.<sup>12</sup> Şüphe ile başlanan antibiyotikler idrar tahlili ve idrar kültür sonucu ile enfeksiyon varlığı doğrulanmaz ise hemen kesilmelidir.

İleri evre demans hastalarında yeme ve yutma bozuklukları da sık görülmektedir ve hasta yakınları tarafından en sık destek tedavisi verilmesi istenen alanlardan biridir.<sup>21</sup> Oral disfaji, farengeal disfaji veya yemek yeme işlevini tam olarak yerine getirememe bir arada görülebilir. Sonuçta aspirasyon pnömonisi ve yetersiz beslenme gelişebilir.

Bir çalışmada, bakımevinde yaşayan ileri evre demans hastalarında enfeksiyondan şüphe edilip antibiyotik başlananların yalnızca %44'ünün Tablo'daki kriterleri karşıladığı gösterilmiştir.<sup>15</sup>

Ülkemizdeki bir palyatif bakım ünitesinde yapılan kesitsel bir çalışmada ise hastaların % 81'ine enfeksiyon nedeniyle antibiyotik başlandığı görülmüştür.<sup>22</sup> En sık antibiyotik başlanma nedeni pnömoni olarak belirtilmiş, bunu sırasıyla idrar yolu enfeksiyonu, sepsis, cilt/yumuşak doku ve cerrahi alan enfeksiyonları izlemiştir.<sup>22</sup>

Mısır'da bulunan başka bir palyatif bakım merkezinde ise kanser hastalarının % 63'ünün yaşamlarının son haftalarında bir veya daha fazla sayıda antimikrobiyal (antibakteriyel, antiviral veya antifungal) tedavi aldıkları saptanmıştır.<sup>23</sup> En sık tedavi başlanma nedeni ise oral kandidiyazis ve yara yeri enfeksiyonu olarak belirtilmiştir. En sık saptanan organizmalar ise sırasıyla *P.aeruginosa*, *E.coli*, Stafilokok türleri, *K.pneumoniae* ve Streptokok türleri olmuştur. Antibiyotikler en sık parenteral yolla verilmiştir ve en sık başlanan antibiyotik metronidazol olmuş bunu sırasıyla seftriakson ve piperasilin /tazobaktam izlemiştir.<sup>23</sup> Mısır'da yapılan bu çalışmada palyatif bakım ünitelerinde antibiyotik kullanım oranlarının yüksek olması dört sebebe bağlanmıştır:

1. Çoğu hastanın, palyatif bakımın felsefesi ve amaçları konusunda yeterli tecrübeye sahip olmayan hekimler tarafından tedavi edilmesi ve bu hekimlerin de semptom kontrolünden ziyade agresif tedavi uygulamayı tercih etmeleri,

# KONUŞMA METİNLERİ

2. Faydalı sonuçları minimum olsa da, halen hastaların ve ailelerinin antibiyotik ile agresif tedaviyi tercih etmeleri,
3. Çoğu doktorun antibiyotik kullanımını ölüme erteleme potansiyeli olan bir tedavi olarak görmesi,
4. Antibiyotik kullanım kavramının hasta ve yakınlarına sembolik bir rahatlık sağlaması,

Yaşlı hastalarda bakteriyel enfeksiyon tanısı, tipik olmayan klinik gelişim, steril vücut sıvılarında klinik bulgu vermeden kontamine mikroorganizma tespit edilmesi ve bakteriyolojik tanıya ulaşmadaki teknik zorluklar nedeniyle kolay olmamaktadır. Bu nedenle bakteriyel enfeksiyon tanısında ve prognozunda, makul duyarlılık ve özgüllükte olan bir biyobelirteç kullanımının, klinik sonuçları iyileştireceği, morbidite ve mortaliteyi azaltacağı düşünülmektedir.<sup>24</sup>

Simon ve ark.'nın CRP'nin bakteriyel enfeksiyonlardaki tanı değerini değerlendirdikleri meta-analizde, özgüllüğü % 67, duyarlılığı % 75 olarak bulunmuştur.<sup>25</sup>

Başka bir çalışmada ise, geriatric hastalarda, bakteriyel enfeksiyonlarda, CRP için belirlenen 80 mg/L kesme değeri ile duyarlılığı % 72, 1 özgüllüğü ise % 97,3 olarak belirlenmiştir.<sup>26</sup>

Bakteriyel enfeksiyon tanısı için CRP'ye göre duyarlılığı daha yüksek olan prokalsitonin de kullanılabilir.<sup>24,25</sup> Prokalsitonin çalışılmayan merkezlerde tanı gücü ve duyarlılığı daha yüksek olan CRP'nin albümine oranı da [Low (<34.3), High (>34.3)] bakteriyel enfeksiyon tanısında kullanılabilir.<sup>22-27</sup>

Palyatif bakım hastasında esas amaç, hastada enfeksiyon gelişimini önlemek ve enfeksiyonlardan hastayı korumaktır. Hastada enfeksiyon gelişimini önlemek için sağlık personelinin aşağıda belirtilen uygulamalara özen göstermesi önerilebilir.<sup>28</sup>

1. Bilinen patojenlerin bulunduğu ortam ya da bireylerle temastan kaçınılması,
2. Deri ya da yara bakımında aseptik tekniklerin uygulanması,
3. Hastanın fiziksel fonksiyonlarının en üst düzeyde tutulması,
4. Düzenli ve uygun şekilde kateter bakımının yapılması,
5. Ekip işbirliğinde koruyucu antiviral, antifungal ya da antibakterial tedavinin uygulanması,
6. Düzenli ağız bakımı verilmesi,
7. Düzenli ağız mukozasının değerlendirilmesi,
8. Hastanın beslenmesinin takibi ve düzenlenmesi,
9. Hastanın kilo takibinin yapılması,

1999'dan bu yana Alman Kanser Derneği adına bir çalışma grubu, Almanyadaki Hospice ve Palyatif Bakım merkezlerinde HOPE (İng.;*Hospice and Palliative Evaluation*) adıyla sürekli bir dokümantasyon sistemi kurmuştur ve bunun verilerini yayınlamıştır. Çalışmanın sonuç bölümünde doktorların antibiyotik başlatma konusunda tek başlarına karar verme eğiliminde oldukları, ancak kesme kararı konusunda bir ekibin parçası olmayı tercih ettikleri, bunun da palyatif bakım hekimlerindeki tedaviyi kesme ya da geri çekme konusundaki endişeyi ortaya koyduğu bildirilmektedir. HOPE çalışmasına göre, hekimlerin karar verme süreçlerindeki yaklaşımlarının altında yatan sebepler ve etik konular için daha ayrıntılı ve nitel değerlendirmeye ihtiyaç bulunmaktadır.<sup>29</sup>

Portekiz'de yapılan bir çalışmada da aileler ve hastalar için antibiyotiklerin tedavi yöntemi olarak kardiyopulmoner resüsitasyon veya mekanik ventilasyondan çok daha rahat kabul gördüğü, diğer yandan, hekimlerin kan ürünlerinin kesilmesini antibiyotiklere nazaran çok daha fazla tercih ettikleri, ancak antibiyotiklerin kesilmesini ise intravenöz sıvıların veya mekanik ventilasyonun kesilmesinden çok daha kolay gerçekleştirdikleri tespit edilmiştir.<sup>30</sup>

Amerika Birleşik Devletleri ve bazı Avrupa ülkelerinde hastaların tıbbi vasiyet (İng.;*advance health care directive*) bırakmaları yasaldır. Bu ülkelerde palyatif bakım merkezine hastalar kabul edilirken hasta veya vasileri ile hastanın istekleri doğrultusunda palyatif bakımın hedefleri belirlenmektedir. Hastalar veya vasileri hastaya hemodiyaliz uygulanması, mekanik ventilatör desteği sağlanması gibi konularda görüşlerini bitirebilmektedirler. Artık, tıpkı bu invaziv yaklaşımlar gibi hayatın son döneminde antibiyotik tedavisinin uygulanıp uygulanmamasına da hastanın

# KONUŞMA METİNLERİ

önceden tıbbi vasiyetinde belirtebileceği tartışılmaktadır. Ancak, günümüzde halen palyatif bakımda enfeksiyonu olan hastaların antibiyotik tedavisine ne aşamada başlanması veya son verilmesi konusunda net bir görüş birliği yoktur.

Ülkemizde ise durum daha farklıdır, çünkü Türkiye’de halen tıbbi vasiyet uygulamasının yasal karşılığı yoktur. Bu nedenle, Tıp Hukuku konusunda çalışan meslektaşlarımız ile Hukukçular, yasal zemini oluşturana kadar terminal dönem hastalarda enfeksiyondan şüphe edildiğinde palyatif bakımın felsefesi ve hedefleri göz önünde bulundurulurarak müdahale edilmeye devam edilmesi gerekmektedir.

## Kaynaklar:

1. Mount B, Hanks G, Mcgoldrick L. ABC of palliative care. In: Fallon M, Hanks G, eds. The principles of palliative care. 2nd ed. USA:Blackwell Publishing; 2006. p.1-4
2. Mody L. Optimizing antimicrobial use in nursing homes: no longer optional. J Am Geriatr Soc 2007;55(8): 1301- 2.
3. Givens JL, Selby K, Goldfeld KS, Mitchell SL. Hospital transfers of nursing home residents with advanced dementia. J Am Geriatr Soc 2012;60(5):905-9.
4. Verkerk EW, Tanke MA. Limit, lean or listen? A typology of low-value care that gives direction in de-implementation. International Journal for Quality in Health Care, 2018, 30(9), 736–739 doi: 10.1093/intqhc/mzy100. Advance Access Publication Date: 7 May 2018
5. Goldfeld KS, Hamel MB, Mitchell SL. The cost-effectiveness of the decision to hospitalize nursing home residents with advanced dementia. J Pain Symptom Manage 2013;46(5):640-51.
6. D’Agata E, Mitchell SL. Patterns of antimicrobial use among nursing home residents with advanced dementia. Arch Intern Med 2008;168(4):357-62
7. Ramadas L, Feijo Barroso P. High frequency of antimicrobials use in palliative care: Are we moving in the right direction? J Palliat Med 2017;20(3):218-9.
8. Givens JL, Jones RN, Shaffer ML, Kiely DK, Mitchell SL. Survival and comfort after treatment of pneumonia in advanced dementia. Arch Intern Med 2010;170(13):1102-7.
9. Ahronheim JC, Morrison RS, Baskin SA, Morris J, Meier DE. Treatment of the dying in the acute care hospital. Advanced dementia and metastatic cancer. Arch Intern Med 1996;156 (18):2094-100.
10. Dufour AB, Shaffer ML, D’Agata EM, Habtemariam D, Mitchell SL. Survival After Suspected Urinary Tract Infection in Individuals with Advanced Dementia. J Am Geriatr Soc 2015;63(12):2472-7.
11. Sürmeli DM, Aras S, Palyatif Bakımdaki Yaşlıda Enfeksiyon Hastalıkları. Türkiye Klinikleri J Geriatr-Special Topics 2018;4(1):20-4
12. Chen JH, Lamberg JL, Chen YC, Kiely DK, Page JH, Person CJ, et al. Occurrence and treatment of suspected pneumonia in long-term care residents dying with advanced dementia. J Am Geriatr Soc 2006;54(2):290-5.
13. Loeb M, Bentley DW, Bradley S, Crossley K, Garibaldi R, Gantz N, et al. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference. Infect Control Hosp Epidemiol 2001 ;22(2):120-4.
14. Pop-Vicas A, Mitchell SL, Kandel R, Schreiber R, D’Agata EM. Multidrug-resistant gram-negative bacteria in a long-term care facility: prevalence and risk factors. J Am Geriatr Soc 2008;56(7): 1276-80.
15. Mitchell SL, Teno JM, Miller SC, Mor V. A national study of the location of death for older persons with dementia. J Am Geriatr Soc 2005;53(2):299-305.
16. Faulkner CM, Cox HL, Williamson JC. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. Clin Infect Dis 2005;40(7): 997-1004.
17. Morrison RS, Ahronheim JC, Morrison GR, Darling E, Baskin SA, Morris J, et al. Pain and discomfort associated with common hospital procedures and experiences. J Pain Symptom Manage 1998;15(2):91-101.
18. Mitchell SL, Shaffer ML, Kiely DK, Givens JL, D’Agata E. The study of pathogen resistance and antimicrobial use in dementia: study design and methodology. Arch Gerontol Geriatr 2013;56(1):16-22.
19. <https://www.uptodate.com/contents/palliativecare-of-patients-with-advanced-dementia>

# KONUŞMA METİNLERİ

20. D'Agata E, Loeb MB, Mitchell SL. Challenges in assessing nursing home residents with advanced dementia for suspected urinary tract infections. *J Am Geriatr Soc* 2013;61(1):62-6.
21. National Hospice and Palliative Care Organization: Facts and Figures. 2012. [http://www.nhpco.org/sites/default/files/public/Statistics\\_Research/2012\\_Facts\\_Figures.pdf](http://www.nhpco.org/sites/default/files/public/Statistics_Research/2012_Facts_Figures.pdf)
22. Karaşahin Ö, Tosun Taşar P, Timur Ö, Baydar İ, Yıldırım F, Yıldız F, ve ark. The diagnostic and prognostic value of laboratory biomarkers for infections in geriatric patients in palliative care. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi* 2016;26(3):238-42.
23. Abduh Al-Shaqi M, Alami AH, Zahrani AS, Al-Marshad B, Muammar AB, M ZA. The pattern of antimicrobial use for palliative care in-patients during the last week of life. *Am J Hosp Palliat Care* 2012;29(1):60-3.
24. Stucker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and infection in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005;53:1392-5
25. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004;39:206-17
26. Liu A, Bui T, Van Nguyen H, Ong B, Shen Q, Kamalaseena D. Serum C-reactive protein as a biomarker for early detection of bacterial infection in the older patient. *Age and ageing* 2010;39:559-65
27. Park JE, Chung KS. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *J Clin Med*. 2018 Oct; 7(10): 333. Published online 2018 Oct 8
28. Kapucu S. Palyatif Bakım Alan Kanser Hastalarında Enfeksiyon ve Yönetimi. *ACU Sağlık Bil Derg* 2018; 9(4):366-370
29. Stiel S, Krumm N. Antibiotics in palliative medicine—results from a prospective epidemiological investigation from the HOPE survey. *Support Care Cancer* (2012) 20:325–333, DOI 10.1007/s00520-011-1084-1
30. Macedo F, Nunes C. Antimicrobial therapy in palliative care: an overview. *Supportive Care in Cancer* (2018) 26:1361–1367 <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4090-8>,

# KONUŞMA METİNLERİ

## **ADVERSE EFFECTS OF DRUGS USED IN MULTIPLE SCLEROSIS**

**TUNCAY GÜNDÜZ**

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory-mediated demyelinating disease of the Central Nervous System (CNS). MS is characterized by complex etiology and an heterogeneous pattern of clinical manifestations, mainly influenced by genetic, epigenetic, and environmental factors. MS may be classified into four subtypes: relapsing-remitting MS (RRMS), primary progressive MS (PPMS), secondary progressive MS (SPMS) and progressive-relapsing MS.

MS therapy includes symptomatic therapy which is mainly to maintain or improve quality of life and disease-modifying treatments which are for reduction of relapses, disability and other progression indicators.

Currently a substantial amount of RRMS patients convert to SPMS form in years, in which disability is generally irreversible and very difficult to treat. Therefore, efforts have been focused on early and efficient treatment of RRMS patients before conversion to progressive phase.

Treatment approach may be variable among patients, physicians, and regions. However main purpose is to treat as early as possible with a drug most suitable for the disease activity of the patient, that is, a drug having highest efficiency and minimum adverse effects for that particular patient. As may be expected, drugs having high efficiency also have a worse safety profile in general which complicates the drug selection process in each particular patient. Current MS treatment includes subcutaneous and intramuscular injectables (interferon-beta, glatiramer acetate), oral agents (teriflunomide, dimethyl fumarate, fingolimod, cladribine), and intravenous monoclonal antibodies (ocrelizumab, natalizumab, alemtuzumab).

### **Interferon-Beta 1-a**

IFN- $\beta$  has anti-inflammatory effects, including the decrease of antigen presentation, apoptosis and immunomodulation of immune cells into the CNS. However, its specific mechanism of action is unknown.

IFN- $\beta$  is associated with an increased risk of liver function abnormalities, leukopenia, thyroid disease, and depression [17]. Flu-like symptoms and transient neurological symptoms, such as hypertonia and muscular weakness, are the most common adverse events (AEs) in patients treated with IFN- $\beta$  1a and 1b. Among these AEs, injection-site disorders were the most frequent cause leading to treatment discontinuation. Moreover, during the phase 3 studies patients developed depression or psychiatric disorders. Although depression, suicide and suicide attempt have been related to the administration of IFN- $\beta$ , most studies excluded a causal association between IFN- $\beta$  and depression or suicide. Rarely thrombotic microangiopathy (TMA) may be seen in patients using IFN- $\beta$ .

In practice, monthly transaminase and blood count is recommended for the first three months. Occasional thyroid function testing should also be performed.

### **Glatiramer acetate**

This drug comprises the copolymer of Glycine, leucine, alanine, and tyrosine (Glat) aminoacids which resembles the structure of myelin. It is believed to reduce inflammatory response against myelin.



# KONUŞMA METİNLERİ

Most common AEs include injection site reactions and immediate post-injection reactions (IPIR): cardiovascular (palpitation, tachycardia, and vasodilatation) and respiratory symptoms (dyspnea). Other common AEs reported were infections (urinary and upper respiratory), insomnia, paresthesia and pain. There is no need to check hepatic, hematological and thyroid function parameters. It may cause lipoatrophy in the injection area after long-term use.

## **Teriflunomide**

It is a once-daily oral agent which inhibit the mitochondrial enzyme dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) causing the inhibition of the de novo synthesis of pyrimidine. Consequently, it inhibits the proliferation of B and T cells. Most common AEs are gastrointestinal reactions such as nausea and diarrhea. Also elevated aminotransferase levels, hair thinning, headache and neutrophil and lymphocyte counts reduction may be seen. There is not enough information about teratogenicity, and the drug is still in the pregnancy category x. In practice, for pregnancy, after elimination of the drug by 11-day cholestyramine, blood leflunomide level is checked, and pregnancy is allowed accordingly. Teriflunomide is not recommended in patients with HIV infection, chronic hepatitis, and tuberculosis. Some case reports about neutropenia are present.

## **Dimethyl fumarate (DMF)**

DMF is a nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) activator. It reduces neuroinflammation, neurodegeneration, and oxidative stress in experimental models. Most common AEs were flushing, gastrointestinal disorders, proteinuria, and itching. The incidence of flushing and gastrointestinal disturbances was higher during the first month. As for other MS drugs, the most common infections were nasopharyngitis, upper respiratory tract and urinary infections, and flu syndrome. It may cause proteinuria. Rarely hair loss, liver injury, and disseminated zoster may be seen. PML cases have been seen in DMF users. However, all of them showed prolonged grade 3 lymphopenia ( $<500 \text{ mm}^3$ ). Therefore currently DMF use is not allowed if lymphocyte count is below  $500 \text{ mm}^3$  for at least six months.

## **Fingolimod**

Fingolimod is a partial sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor agonist, thereby exerting a down-regulation of S1P1 signaling pathway and preventing the egress of lymphocytes from lymph nodes. Most common AEs are infections, such as urinary tract and lower respiratory tract infections, probably due to the fingolimod-induced reduction in circulating lymphocytes. Reduction of heart rate and atrioventricular conduction block may occur due to the binding of the drug to sphingosine-1-phosphate receptors in cardiac pacemaker nodes. Because of a death occurred during the TRANSFORM study caused by varicella-zoster virus encephalitis, varicella-zoster virus immune status assessment has to be controlled before fingolimod treatment initiation. Because of the cardiac effects, fingolimod is not recommended in patients with cardiovascular or cerebrovascular disease and in those taking anti-arrhythmic or other medications that reduce the heart rate, such as Class IA or III antiarrhythmics, beta-blockers, and calcium channel blockers.

Basal cell carcinoma has been reported in 151 cases. Macular edema may be seen and could be a dose-dependent side effect, and uveitis and diabetes represent two important risk factors. Currently fingolimod is not recommended to the patients with uveitis and macular edema.

## **Natalizumab**

Natalizumab has been approved for use once monthly in treatment-resistant MS patients in 2006. It is a humanized monoclonal antibody, which binds  $\alpha 4\beta 1$  integrin expressed on the surface of leukocytes, thereby inhibiting the binding between the  $\alpha 4\beta 1$  integrin and the vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM1), essential for leukocyte adhesion and transmigration across the BBB. In 2006 three cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (rare viral disease caused by John Cunningham virus) occurred. After that, drug was withdrawn from the market. However, analysis of the data revealed time-dependent and serum JC virus index dependent occurrence of PML. Therefore a JCVirus index, time and previous immunosuppressant use parameters were used to construct a risk stratification scheme.

# KONUŞMA METİNLERİ

Natalizumab should not be used in patients with severe active or chronic infections. Natalizumab may cause increased liver enzymes.

## **Ocrelizumab**

Ocrelizumab is a humanized recombinant anti-CD20 antibody that binds to the CD20+ B cells and eliminate them. This mechanism causes an immunoregulation leading to inhibition of neuroinflammation in MS

The most frequent adverse events are infusion-related reactions, an increase in pharyngitis, upper respiratory tract infection, headache, and urinary tract infection. PML has been observed in 5 cases. However they were switchers from natalizumab. The possibility that ocrelizumab might enhance the risk of carcinoma cannot be excluded to date. Ocrelizumab may cause exacerbation of chronic hepatitis B infection and may lead to liver failure.

## **Alemtuzumab**

Alemtuzumab is a humanized monoclonal antibody that binds CD52, an antigen expressed on T and B-lymphocytes. After administration in five consecutive days, it leads to depletion of T and B lymphocytes. Repeat dose is administered one year later as a three consecutive day dose. Drug is classified as an immune reconstitution therapy.

The main AEs were infusion-related symptoms (more than 90% of patients), and infections, such as mucocutaneous herpetic and fungal infections. About cancer risk related to alemtuzumab, thyroid cancer is the most common type of malignancy.

Alemtuzumab treatment may cause to some autoimmune diseases. Among these; thyroid (Hashimoto's disease), glomerulonephritis (Goodpasture syndrome), and immune thrombocytopenic purpura. Patients should receive two months of oral herpes virus prophylaxis (acyclovir).

Pronounced long-term lymphopenia and, rarely, neutropenia occurs after administration of alemtuzumab. Increased susceptibility towards infections (upper respiratory tract, urinary tract infections, oral herpes manifestations as well as flu-like infections) and severe VZV-(re-)infections been observed. Atypical infections such as reactivation of latent TB, spirochete infections, Pasteurella infections, oesophageal candidiasis, and Listeria meningitis may be seen.

## **Cladribine**

Cladribine is a synthetic purine analog that is able to disrupt DNA synthesis and repair specifically in lymphocytes. Lymphopenia may be responsible for herpes virus infections and reactivations. There is no reported PML case in MS patients so far.

## **References**

1. Klotz L et al., Risks, and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019 Apr 1;12
2. Auricchio F et al., Drugs approved for the treatment of multiple sclerosis: review of their safety profile. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Dec;16(12):1359-1371
3. Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol.* 2017 Dec;264(12):2351-2374
4. Pfeuffer S et al., Efficacy and safety of alemtuzumab versus fingolimod in RRMS after natalizumab cessation. *J Neurol.* 2019 Jan;266(1):165-173
5. Multipl skleroz tanı ve tedavi kılavuzu, 2018, Hüsnü Efendi, Demet Yardım Kuşçu

# KONUŞMA METİNLERİ

## BİR OLGUYLA DİYABETTE SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ KULLANIMI

GÖKÇEN ÜNAL KOCABAŞ

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ZÜBEYDE HANIM UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

Bilinen 5 yıllık diyabeti olan 48 yaşında erkek hasta kardiyoloji polikliniğinden diyabet tedavisinin düzenlenmesi amacıyla gönderildi. Kardiyolojide takip edilme sebebi 5 yıl önce MI geçirmiş olması. O dönemdeki koroner anjiografisinde Cx stentlenmiş. LAD ve RCA plaklı olarak saptanmış.

Diyabeti de MI ile beraber tanı almış. Gliklazid MR 1x30 mg ve metformin 2x1 gr önerilmiş fakat bulantı nedeniyle gliklazidi kullanmıyor.

Evde kan şekeri takibi yapmıyor.

Son dönemlerde sağda plevral effüzyon saptanmış. Boşaltma yapılmış ve diüretik tedavisi başlanmış. Efor kapasitesi NYHA klas 2 ortopne ve PND yok.

EKO kardiyografisinde EF %30 3-4. Derece MY, sol boşlukları dilate

BNP:17000

Fizik muayenesinde ; 176 cm 83,8 kg BMI:27,1 kg/m<sup>2</sup>

Kan basıncı 150/90 mmHg

Sağ akciğer alt zonda solunum sesleri azalmış.

Pretibial ödem yok.

Lab sonuçları: akş :183 HbA1c %7,7

Üre/kreatinin 45/1,15

ALT:12

T.koll:189 Trigliserid: 224 HDL:41 LDL:103

Hastaya empagliflozin 1x10 mg eklendi. Metformini 2x500 mg olarak kullanmaya çalışması önerildi.

2 ay sonraki kontrolünde hasta kendini daha rahat hissediyordu.

81,0 kg'a düşmüş.

Metformini 1x1000 mg dozunda kullanıyor. Gliklazid MR 1x30 ve empagliflozin 1x10 mg olarak kullanıyordu.

HbA1c 'si 7,0'ye gerilemiş. BNP: 3500 geldi.

SGLT-2 proksimal tübüllerde Na-Glukoz transporter'ını inhibe ederek proksimal tübülden glukoz reabsorpsiyonunu engeller. Böylelikle igrarda günlük ortalama 60-80 gr glukoz atılmıyola osmotik diürez ve günlük 240-320 kcal/gün enerji açığı oluşturur. Böylelikle vücut ağırlığında, sistolik ve diastolik kan basıncında azalma ve HbA1c'de ortalama %0,7-1 'lik azalmaya neden olurlar.

SGLT-2'inhibitörlerinden ;FDA'in zorunlu tuttuğu kardiyovasküler sonlanım çalışmalarından ilk sonuçlananı empagliflozin'le yapılan EMPA-REG outcome çalışmasında , 7020 tane bilinen kardiyovasküler hastalığı olan tip 2 diyabetik birey 10 mg veya 25 mg empagliflozin veya plaseboya randomize edildi. Ortalama 3,1 yıllık takipte empagliflozin KV ölüm, non-fatal MI veya non-fatal stroktan oluşan primer birleşik sonlanım noktasında anlamlı azalma gösterdi. (%10,5 vs %12,1 p=0,04 HR 0.86; 95% CI, 0.74-0.99) MI ve strok üzerine doğrudan bir etkisi olmasa da KV ölüm, Kalp yetmezliği için hastaneye yatış ve herhangi bir nedenden ölüm oranları sırasıyla %38, %35 ve %32

# KONUŞMA METİNLERİ

azalmıştı. KV ölüm için %3,7 vs %5,9  $p < 0,001$ ) Tüm nedenlere bağlı ölüm (%5,7 vs %8,3  $p < 0,001$ ), kalp yetmezliği için hastaneye yatış %2,7 vs %4,1  $p = 0,002$ ). Subgrup analizinde başlangıçta kalp yetmezliği olup olmadığından bağımsız olarak kalp yetmezliği için hastaneye yatış ve kv ölümü azalttığı saptanmıştır.

2 yıl sonra CANVAS çalışmasında da canagliflozinle ortalama 4 yıllık takipte 10142 tip 2 diyabetik ve yüksek kardiyovasküler riski olan (%66 tanılı KVH) katılımcıyla MACE'de anlamlı %14'lük relatif azalma saptanmıştır. (26.9% vs.31.5%;  $P = 0.02$ )

Empagliflozin gibi , canagliflozin de kalp yetmezliği için hastaneye yatışı azaltmış (HR 0.67; 95% CI 0.52-0.87) (5.5% vs. 8.7%), fakat MI ve strok'u azaltmamıştır.

Herhangi bir nedene bağlı ölüm için (HR, 0.87; 95% CI, 0.74 to 1.01)  $p = 0,24$  bulundu. KV ölüm (HR, 0.87; 95% CI, 0.72 to 1.06) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca çoğunlukla başparmak veya metatars düzeyinde olmak üzere amputasyon riskinde artış bildirilmiştir (HR 1.97;  $P < 0.001$ ).

Dapagliflozinle yapılan DECLARE-TIMI 58 diyabet alanında şimdiye kadar yapılmış en büyük kardiyovasküler sonlanım çalışmasıdır.(11) 17160 tip 2 diyabetik hasta dapagliflozin veya plaseboya randomize edilmiştir. %41'inde bilinen KVH olan geri kalanı DM dışında ek KVH risk faktörleri olan yüksek riskli hastalar dahil edildi. Dapagliflozin grubunda plaseboya kıyasla MACE'de anlamlı bir düşüş gözlenmedi (%8,8 vs %9,4 [HR] 0.93;  $P = 0.17$ ) fakat KV ölüm ve kalp yetmezliği kökenli hastaneye yatışın bileşik sonlanım noktasında azalma gözlendi (%4,9 vs %5,8 HR 0.83;  $P = 0.005$ ) Bu azalma çoğunlukla kalp yetmezliği kökenli hastaneye yatıştaki azalmayı yansıtmaktadır. (%2,5 vs %3,3(HR 0.73; 95% [CI] 0.61-0.88).

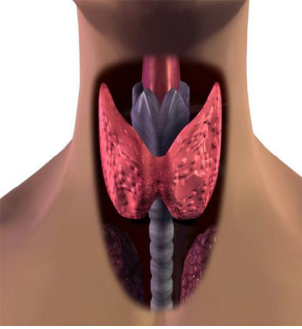
Mevcut verilere dayanarak; kanıtlı KVH olan hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin MACE, kv ölüm ve kalp yetmezliği için hastaneye yatışları azalttığı, kanıtlı KVH olmayanlarda kalp yetmezliği için hastaneye yatışı önlediği ve renal hastalığın ilerlemesini önlediği söylenebilir.

Bu sebeplerden özellikle yüksek kardiyovasküler hastalık riskine sahip veya bilinen kardiyovasküler hastalığı olan diyabetik hastalarda ek kardiyovasküler yararları da olması nedeniyle SGLT-2 inhibitörleri tercih edilebilecek ajanlar arasında öncelik kazanabilmektedir.

## GEBELİK VE HİPOTİROİDİ

SEDAT DEĞİRMENCI

ORDU AKKUŞ DEVLET HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI



### Gebelikte fizyolojik adaptasyon

- Tiroksin-balay1c1 globulinlerin (TBG) konsantrasyonu artar,
- Annenin tiroid bezi hCG taraf1ndan geçici olarak uyar1lır.
- İlk trimesterde artan hCG deerleri FT4, TT4 ve TT3 düzeylerinde art1\_a, TSHda dü\_ü\_e neden olur
- İyot gereksiniminde art1\_ olur
- Çeşitli fizyolojik dei\_imlerin bir sonucu olarak hamilelikte tiroksin (T4) ihtiyac1 giderek artar, bu sebeple tiroid bezinin hormon üretimini artt1rmas1 gerekir

**Gebelikte Hipotiroidi Prevelansı:** Gebelikte hipotiroidi görülme sıklığı, %0.3- 0.5' dir. Klinik bulgu vermeyen ancak TSH yüksekliği ile belirlenen subklinik hipotiroidi ise %2-3 oranında bildirilmektedir. <sup>1-3</sup>

**Etiyoloji:** Gebelikte hipotiroidinin en önde gelen sebebi iyot eksikliğidir. İyot alımı yeterli olan gebelerde ise, otoimmün tiroidit hipotiroidinin en sık nedeni olarak ön plana çıkmaktadır. Diğer etiyolojik nedenler ise; tiroid cerrahisi veya radyoaktif iyot (RAI) tedavisi, geçirilmiş subakut tiroidit veya postpartum tiroidite bağlı hipotiroidi ve ilaç kullanımı (amiadoron, lityum vs...) olarak sayılabilir.<sup>4</sup>

**Gebelikte Hipotiroidinin Klinik Önemi:** Tedavi edilemeyen veya yetersiz tedavi alan hipotiroidik gebelerde maternal ve fetal morbiditenin arttığı bilinmektedir. Gebelikleri süresince uygun ve yeterli tedavi uygulanan hipotiroidik olgularda ise, maternal ve fetal komplikasyonlar genel popülasyonla benzer oranlarda bildirilmiştir. Subklinik hipotiroidi tablosu da anne ve fetüs için benzer riskler taşımaktadır.

### Hipotiroidik gebelerde maternal etkiler

- Spontan düşük ve küretaj oranlarında artış
- Gestasyonel hipertansiyon ve pre-eklampsi
- Anemi
- Kardiyak disfonksiyon
- Preterm eylem
- Abruptio placentae
- Postpartum hemoraji
- Nöropsikiyatrik etkiler

## Hipotiroidik gebelerde fetal etkiler

- Beyin gelişiminde bozukluk
- Nöropsiko-entelektüel fonksiyonlarda bozukluk
- Fetal distres
- Prematürite ve düşük doğum ağırlığı
- Konjenital malformasyonlar
- Ölü doğum
- Perinatal ölüm

Subklinik hipotiroidi tanısı olan gebelerin alındığı retrospektif bir çalışmada konsepsiyonda subklinik hipotiroidisi olan hastalarda (TSH>5 mIU/L, sT4 normal) düşük oranı % 71.4, preterm doğum oranı ise %78.6 olarak bildirilmiştir.<sup>5</sup> Bir başka çalışmada TSH düzeyi >6 mIU/L, sT4 normal olan gebelerde fetal ölüm, gestasyonel hipertansiyon ve abruptio plasenta riskinde artış olduğu bildirilmiştir.<sup>6</sup>

Fetus 12. Gebelik haftasından itibaren kendi tiroid hormonunu üretmektedir. Fetusun tiroid hormonu ihtiyacı bu süreye kadar anneden plasenta yolu ile geçen T4 ile sağlanmaktadır. Sadece klinik hipotiroidide değil, maternal TSH taraması ile belirlenebilen subklinik hipotiroidi ile bu annelerden doğan çocukların psikolojik-entelektüel-nörolojik gelişim bozuklukları arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>7-10</sup>

Negro ve arkadaşları tarafından yapılan geniş serili bir kohort çalışmada ilk trimesterde TSH düzeyi 2.5-5.0 mIU/L aralığında olan ve tiroid otoantikörleri negatif gebelerde spontan gebelik kaybı oranının TSH düzeyi 2.5 mIU/L'in altında olan gruba göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Gruplar preterm eylem açısından karşılaştırıldığında ise farklılık bulunmamıştır. Otörler artmış gebelik kaybı riskine karşı ilk trimesterde tiroid antikörleri negatif olan gebelerde de TSH üst sınırının 2.5 mIU/L olması gerektiğine dikkat çekmişlerdir.<sup>7</sup>

Konu ile ilgili ilk büyük prospektif ve kontrollü çalışma Haddow ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.<sup>8</sup> Bu çalışmada gebelik döneminde TSH düzeyleri yüksek bulunan gebelerin okul çağına gelen çocukları nöropsikiyatrik 15 test ile değerlendirilmiştir. Buna göre, 17.gebelik haftasında hipotiroid ve ötiroid olan annelerin çocuklarının testleri değerlendirildiğinde, hipotiroidik hasta grubunun çocuklarında IQ testleri dahil olmak üzere test sonuçlarının bozuk olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma ilk trimesterde maternal tiroid hormonlarının çocukların psikolojik-entelektüel-nörolojik gelişimi üzerinde önemini vurgulamıştır.<sup>8</sup>

Abalowich ve arkadaşlarının 7 çalışmayı içeren metaanalizlerinin sonucuna göre hafif-orta derecede iyot eksikliğindeki gebelerin infant ve çocuklarında, önemli nöropsikiyatrik ve entelektüel defisitler gelişmektedir.<sup>1</sup>

**Tanı:** TSH gebelerde de tiroid disfonksiyonunu belirlemede kullanılması önerilen temel testtir. Bununla birlikte maternal tiroid fizyoloisindeki sürekli değişiklikler tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu fizyolojik değişiklikler, gebelik yaşına göre TSH eşiklerinin ve TSH aralığının belirlenmesini gündeme getirmiştir. Gebelikte hipotiroidi tanısı ve takibi için popülasyona spesifik ve gebelik haftasına göre düzeltilmiş TSH eşik değerlerine gereksinim vardır.<sup>11-12</sup>

Gebelikte hipotiroidiyi belirlemede ve takipte sadece TSH değil, sT4 düzeyleri de büyük önem taşır. Çünkü fetal T3, maternal T4 kaynaklıdır. Maternal T4 düşük ise, fetal T3 düzeyleri de düşük olacaktır. 12. Gebelik haftasında izole maternal T4 düşüklüğü saptanan gebelerin bebeklerinde 10. Ayda yapılan değerlendirmede psikomotor gelişim bozuklukları tespit edilmiştir.<sup>9</sup> Bu çocukların 3 senelik izlemi sonrası ilk trimesterde hipotiroidinemi saptanan annelerin çocuklarında psikomotor gelişim geriliğinin devam ettiği gösterilmiş, 24.haftadan sonra hipotiroidinemi saptanan annelerin çocuklarında ise psikomotor gelişim geriliği izlenmemiştir.<sup>13</sup>

Gebelikte hipotiroidinin klinik önemi biliniyor olsa da, gebelerde rutin TSH taraması konusu halen tartışmalıdır. American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), subklinik hipotiroidi saptanan ve tedavi edilen gebelerde yapılan çalışmalar sonucunda, kanıtlanmış bir yarar görülmediği için, gebe kadınların tiroid fonksiyonlarının rutin olarak değerlendirilmesine gerek olmadığı görüşündedir.<sup>14</sup> Buna karşın American Association of Clinical Endocri-

# KONUŞMA METİNLERİ

nogists (AACE), TSH'nin gebelikten önce veya ilk trimesterdeki tüm kadınlarda ölçülmesi gerekliliğini savunmaktadır.<sup>15</sup> Endocrine Society'ye (ES) göre çalışmalar, tüm gebelerin tiroid hastalığı açısından taranması gerekliliğini desteklememektedir. Ancak tiroid hastalığı açısından "Vaka bulma amaçlı" tarama yapılması kuvvetle önerilmektedir.<sup>1</sup> Bu olgular, ilk prenatal ziyaret veya gebelik tespiti ile birlikte taranmalıdır.

## Endocrine Society'e göre tiroid disfonksiyonu açısından taranması önerilen hasta grubu

- Daha önce geçirilmiş tiroid hastalığı öyküsü olanlar
- Tiroid otoantikor pozitifliği
- Guatr varlığı
- Ailesinde tiroid hastalığı öyküsü olanlar
- Otoimmün hastalık öyküsü olanlar
- Tip-1 Diabetes Mellitus varlığı
- Baş veya boyun bölgesine radyasyon öyküsü olanlar
- Anemi, kolesterol yüksekliği, hiponatremi gibi tiroid fonksiyon bozukluğunu düşündürecek laboratuvar parametreleri veya semptomları olanlar
- İnfertilite, düşük veya erken doğum öyküsü bulunanlar

Biz ne yapalım ? Biz gebeliğin doğrulanması ile birlikte tiroid fonksiyonlarını (TSH, sT4, Anti-TPO antikor) kontrol edelim. Çünkü uygulanan iyot profilaksisine rağmen, kırsal bölgelerde daha belirgin olmak üzere halen Türkiye'nin %27.8'inde ciddi-orta derecede iyot eksikliği devam etmektedir.<sup>16</sup> Ayrıca ülkemizde otoimmün tiroid hastalıkları da, özellikle reproduktif çağıdaki kadınlarda yaygın olarak görülmektedir.

**Tedavi:** Gebelikteki hipotiroidi tedavisinde yeterli iyot alımının yanı sıra sT4 düzeylerini ilk 24 hafta süresince popülasyona özgü ve trimestere spesifik, normal değerlerin üst sınırında tutmak gereklidir. Hedef TSH değerinin ise <2.5 mIU/L olması önerilmektedir.<sup>1</sup>

Gebelik öncesi hipotiroidi tanısı olan ve LT4 kullanan hastalarda, gebeliğin saptanması ile birlikte dozun konsepsiyon öncesindeki dozuna göre %30-50 oranında artırılması pratik bir öneridir. LT4 değerindeki artış, hipotiroidinin etiolojisine bağlı olarak da değişiklik gösterebilir. Hipotiroidi RAI veya tiroidektomi kaynaklı ise, LT4 dozunda %45 oranında bir artış, otoimmün tiroidit kaynaklı ise %25 oranında bir artış önerilmektedir. 1. ve 2. Trimesterde TSH düzeyi normal sınırlar içerisinde olan gebelerin, %25-37'sinde 3. Trimesterde doz artışı gerekebilir.<sup>17</sup>

Tiroid kanseri tanısı olan ve supresif dozda LT4 kullanan hastalarda, hastalığın devam ettiğini gösteren bir kanıt varlığında TSH < 0.1 mIU/L olmalı, klinik ve laboratuvarında nüks veya metastazı destekleyen bir bulgu yoksa TSH 0.1-0.5 mIU/L aralığında tutulmalıdır. Hipotiroidi gebelik döneminde tespit edildiyse, tiroid fonksiyonları hızla normalize edilmeli ve 1. Trimester için TSH < 2.5 mIU/L hedefi sağlanmalıdır.<sup>1</sup>

**Takip:** LT4 replasmanı gereken gebeler, tedavi başladıktan veya doz değişikliği yapıldıktan 4-6 hafta sonra sT4 ve TSH düzeyleri ile 4-6 hafta sonra sT4 ve TSH düzeyleri ile Endokrinolog veya İç Hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. Doğum sonrası LT4 dozu, gebelik öncesindeki doza düşürülmelidir.

**Postpartum:** 6. Haftada serum TSH düzeyi kontrol edilmelidir. Antikor pozitifliği olan gebelerde postpartum tiroidit riski yüksektir ve LT4 ihtiyacı değişken olabilir. Bu hasta grubu 6 ay yakından izlenmelidir.

## Kaynaklar

1. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.
2. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(8 Suppl), S1-47
3. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence C, et al. Timing and magnitude of increase in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. N Eng J Med 2004; 351:241-249
4. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. Clin Endocrinol 1991;35: 41-46

# KONUŞMA METİNLERİ

5. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2007; 36, 595-615
6. Abalowich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy-*Thyroid* 2002;12:63-68
7. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7: 127-130
8. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrin Metab* 2010, DOI:10.1210/jc.2010-0340
9. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Eng J Med* 1999;341:548-555
10. Pop VJ, Brauwers EP, Vader HL, et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2003;59:282-288
11. Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol* 2004;16:809-818
12. Casey BM. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 61:415-420
13. Dashe JS, Casey BM, Wells CE, et al. Thyroid stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: importance of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol* 2005;106:753-757
14. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development early infancy. *Clin Endocrinol* 1999;50, 149-155
15. Gyamfi C, Wapner RJ, D'Alton ME. Thyroid dysfunction in pregnancy. The basic science and clinical evidence surrounding the controversy in management. *Int J Gynecol Obstet* 2009;113:702-707
16. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *Thyroid* 2005;15:24-28
17. Erdoğan MF, Ağbaht K, Altınsoy T, et al. Current iodine status in Turkey. *J Endocrinol Invest* 2009;32:617-622
18. Kaplan MM. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *Thyroid* 1992;2:147-152.



# KONUŞMA METİNLERİ

## ROMATOLOJİDE BİYOBENZER TEDAVİLER

### AYŞE BAHAR KELEŞOĞLU DİNÇER

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ABD, ROMATOLOJİ BİLİM DALI

**Olgu:** 53 yaşında kadın hasta polikliniğe el eklemlerinde şişlik, ağrı ve hareket kısıtlılığı şikayeti ile başvurdu. Hastanın bu şikayetleri yaklaşık 10 yıldır mevcut olup daha önce başvurduğu farklı hastanelerde romatoid artrit (RA) tanısı aldığı ve konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici (csDMARD) ve kortikosteroid başlandığı öğrenildi. Ellerinde öğleye kadar süren sabah katılığı olan hasta halsizlik, yorgunluk gibi şikayetler de tariflemekteydi. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, koopere olan hastanın her iki koldan bakılan kan basıncı normal olup solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, abdomen ve nörolojik muayenelerinde patoloji saptanmadı. Eklem muayenesinde her iki el bileği hareketleri kısıtlı, sol el 3. ve sağ el 4. proksimal interfalanjiyal eklemlerde şişlik ve hassasiyet, sağ el 2,3,4. metakarpofalanjiyal eklemlerde hassasiyet mevcuttu. Hastanın bakılan laboratuvar tetkiklerinde transaminaz değerleri, serum kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızları normal, eritrosit sedimentasyon hızı 58 mm/sa, C-reaktif protein 78,8 mg/L olup hafif trombositoz ve normokrom normositer anemi mevcuttu. Romatoid faktör 1160 IU/mL ve anti-CCP 28,8 IU/mL olup RA ile uyumluydu. Bilateral el grafisinde eklem aralıklarında daralma ve erozyonlar mevcut olup tanıyı destekler nitelikteydi. Hastaya csDMARD tedavi ile kombine biyolojik DMARD başlandı.

**Biyobenzer tedaviler:** Romatoid artrit, ankilozan spondilit (AS) ve psöriatik artrit (PsA) gibi otoimmün hastalıkların patogenezinin daha net anlaşılmasına başlanması ile hedefe yönelik tedaviler geliştirilmeye başlanmıştır. Biyolojik ilaç adı verilen bu yeni grup ajanlar, sistemik otoimmün hastalıkların tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır<sup>1</sup>. Bu tedaviler ile hastalıkların mortalite ve morbiditesinde belirgin azalma olmakla beraber hastaların yaşam kalitelerinde de belirgin artış meydana gelmektedir. Her ne kadar bu kadar etkili ve maliyet-performans açısından uygun ilaçlar olsalar da fiyatları nedeniyle birçok hasta bu ilaçlara ulaşamamaktadır. Bu nedenle, hem tedavi maliyetini azaltıp biyolojik tedavilerin daha fazla hastaya ulaşmasını sağlayabilmek için hem de orijinal ilaçların patent sürelerinin dolmaya başlaması ile tüm dünyada ilaç endüstrisi biyoorijinal DMARD'a biyolojik olarak benzer moleküller olan biyobenzerleri üretmeye başlamıştır<sup>2</sup>. Biyobenzer ilaçlar, etkinlik ve güvenlik açısından referans biyolojik ajana benzer farmasötik üründür<sup>3</sup>. The US Food and Drug Administration (FDA) açısından biyobenzer tanımı; FDA tarafından onaylanmış ürün olan referans ürünle yüksek benzerlik gösteren, güvenlik ve etkinlik açısından klinik olarak anlamlı farklılık göstermeyen biyolojik ürün olarak yapılmıştır<sup>4</sup>. Biyobenzerler, referans ürünle aynı aktif etken maddeyi içerir ve piyasaya referans ürünün patent süresi dolduktan sonra sürülür<sup>5</sup>. Biyobenzerler lisanlı ürüne kalite, güvenlik ve etkinlik açısından benzer olup bu benzerliğin ilacın endikasyonlarından birinde gösterilmesi diğer endikasyonlar için de başa baş karşılaştırma çalışmalarına gerek olmaksızın kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Ekstrapolasyon adı verilen bu durum ilacın üretim maliyetini azaltmakta ve sonuç olarak ilaca ulaşılabilirliği artırmaktadır. Avrupa'da ilk onaylanan biyobenzer ürün 2006 yılında rekombinan insan büyüme faktörü somatostatindir<sup>3</sup>. Romatoloji alanında kullanılmaya başlanan ilk biyobenzer ilaç ise monoklonal anti-tümör nekroz faktör- $\alpha$  antikorunu (TNF $\alpha$ -i) olan infliximab biyobenzeri CT-P13'tür. Avrupa'da romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılması açısından European Medicines Agency (EMA) tarafından onaylanmış 15 biyobenzer ilaç mevcuttur<sup>3,6</sup>. (Tablo 1)

# KONUŞMA METİNLERİ

Tablo 1: EMA tarafından onaylı Avrupa Birliği'nde romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanımı onaylanmış biyobenzerler<sup>3</sup>

Active substance	Product name and doses	EMA procedure number	Authorisation holder	Authorisation date
Adalimumab (ABP501)	Amgevita (20 mg, 40 mg)	EMA/H/C/004212	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
Adalimumab (ABP501)	Solymbic (20 mg, 40 mg)	EMA/H/C/004373	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
Adalimumab (BI695501)	Cyltezo (40 mg)	EMA/H/C/004319	Boehringer Ingelheim International GmbH	10/11/2017
Adalimumab (SB5)	Imraldi (40 mg)	EMA/H/C/004279	Samsung Bioepis UK Limited /.../	24/08/2017
Etanercept (SB4)	Benepali (25 mg, 50 mg)	EMA/H/C/004007	Samsung Bioepis UK Limited /.../	14/01/2016
Etanercept (GP2015)	Erelzi (25 mg, 50 mg)	EMA/H/C/004192	Sandoz GmbH	23/06/2017
Infliximab (SB2)	Flixabi (100 mg)	EMA/H/C/004020	Samsung Bioepis UK Limited /.../	26/05/2016
Infliximab (CT-P13)	Inflectra (100 mg)	EMA/H/C/002778	Hospira UK Limited	10/09/2013
Infliximab (CT-P13)	Remsima (100 mg)	EMA/H/C/002576	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013
Rituximab (CT-P10)	Ritemvia (500 mg)	EMA/H/C/004725	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Rituximab (CT-P10)	Rituzena (500 mg)	EMA/H/C/004724	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Rituximab (GP2013)	Rixathon (100 mg, 500 mg)	EMA/H/C/003903	Sandoz GmbH	15/06/2017
Rituximab (GP2013)	Riximyo (100 mg, 500 mg)	EMA/H/C/004729	Sandoz GmbH	15/06/2017
Rituximab (CT-P10)	Truxima (100 mg, 500 mg)	EMA/H/C/004112	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	17/02/2017
Rituximab (CT-P10)	Blitzima (500 mg)	EMA/H/C/004723	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017

**Infliximab biyobenzerleri:** Infliximab (IFN) biyoorjinatörü REMICADE 1999 yılında hem FDA hem de EMA tarafından orta şiddetli ve şiddetli RA tedavisinde onay almıştır. Günümüzde Avrupa Birliği (AB) ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) tarafından onaylanmış üç tane IFN biyobenzeri mevcuttur. CT-P13 ilk onaylı monoklonal antikor yapısında TNF $\alpha$ -i biyobenzeridir. CT-P13 (Remsima® ve Inflectra®); ilk kez Temmuz 2012'de Kore, Eylül 2013'de Avrupa Birliği ve Nisan 2016'da Amerika tarafından RA, psöriatik artrit, psöriasis, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tedavilerinde kullanılması açısından onay almıştır. RA tedavisindeki etkinliği PLANETRA çalışması ile gösterilmiştir<sup>8</sup>. SB2 (Flixabi®); AB (EMA onayı Mayıs 2016), Güney Kore, Amerika (FDA onayı Nisan 2017) ve Avustralya gibi ülkelerde INF biyobenzeri olarak onay almış bir diğer infliximab biyobenzeridir. Aralık 2017'de Amerika'da ve Mayıs 2018'de AB'de kullanımı onaylanmış yeni bir INF biyobenzeri ise PF-06438179/GP1111 (IxifiTM/Zessly®)<sup>9</sup>'dir.

**Etanercept biyobenzerleri:** Etanercept (ETN) biyoorjinali olan ENBREL 1998 yılında hem FDA hem de EMA tarafından orta şiddetli ve şiddetli RA tedavisinde onay almış ilk TNF- $\alpha$  inhibitörüdür<sup>10</sup>. ETN biyobenzeri olan SB4 (Benepali) EMA tarafından, bir diğer biyobenzer olan GP2015 (Erelzi) ise hem EMA hem de FDA tarafından onaylanmıştır<sup>11</sup>. LBEC0101 ise EMA ve FDA tarafından onay almamış ancak Güney Kore ve Japonya'da kullanımı onaylanmış bir diğer ETN biyobenzeridir<sup>12</sup>.

# KONUŞMA METİNLERİ

**Adalimumab biyobenzerleri:** Adalimumab (ADA), rekombinan, tamamen insan monoklonal anti-TNF $\alpha$  antikordur. ABP501 (AMGEVITA/Solymbic); FDA tarafından Eylül 2016'da, EMA tarafından ise Mart 2017 yılında onaylanmış ilk ADA biyobenzeridir<sup>13</sup>. BI695501 (Cyltezo); 2017'de EMA ve FDA tarafından onay almış bir diğer ADA biyobenzeridir<sup>14</sup>. SB5 (Imraldi); Ağustos 2017'de EMA tarafından onaylanmış bir diğer ADA biyobenzeridir. PF-06410293; geliştirilmekte olan Pfizer destekli bir diğer ADA biyobenzeridir<sup>15</sup>.

**Rituximab biyobenzerleri:** Rituximab (RTX), B lenfositler üzerinde bulunan CD20 proteinini hedef alan kimerik monoklonal antikordur. Orijinal molekül, Şubat 2006'da RA tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı, Temmuz 2006'da ise EMA onayı almıştır. CT-P10 (Truxima™); RA tedavisinde kullanılmak üzere AB'de Şubat 2017'de EMA, Amerika'da Kasım 2018'de FDA tarafından ve Güney Kore'de kullanımı onaylanmış ilk RTX biyobenzeridir<sup>16</sup>. GP2013 (Rixathon); AB'de onay almış ikinci RTX biyobenzeridir<sup>17</sup>. Klinik etkinlik verisi foliküler lenfomalı hastalarla yapılan faz 3 çalışmadan gelmektedir. Bir diğer RTX biyobenzer adayı PF-05280586'in faz 1 çift kör, randomize çalışması (REFLECTIONS B328-01) 220 aktif anti-TNF $\alpha$  dirençli RA hastası ile yapılmıştır<sup>18</sup>.

## Kaynaklar:

1. Schulze-Koops H, Skapenko A. Biosimilars in rheumatology. A review of the evidence and their place in the treatment algorithm. *Rheumatology*.2017;56:30-48
2. Chadwick L, Zhao S, Mysler E, Moots RJ. Review of biosimilar trials and data on etanercept in Rheumatoid Arthritis. *Curren Rheumatology Reports*.2018;20:844
3. Wiland P, Batko B, Brzosko M, Kucharz EJ, Samborski W, et al. Biosimilar swtichin- current state of knowledge. *Reumatologia* 2018;56,4:234-242
4. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalsApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/default.htm>
5. Kucharz EJ, Stajszczyk M, Batko B, et al. Biopodobne leki biologicznew reumatologii. *Forum Reumatol* 2017; 3: 191-204.
6. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
7. Goel N, Chance K. Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. *Rheumatology* 2017;56:187-197
8. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuck S, et al. A randomised, double blind, parallel group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared to innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: The PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1613-1620
9. Cohen SB, Alten R, Kameda H, Hala T, Radominski SC, Rehman MI, et al. A randomized controlled trial comparing PF-06438179/GP1111 (an infliximab biosimilar) and infliximab reference product for treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Arthritis Research and Therapy*. 2018;20:155
10. Goffe B, Cather JC. Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:105-11
11. Chadwick L, Zhao S, Mysler E, Moots RJ. Review of biosimilar trials and data on etanercept in Rheumatoid Arthritis. *Curren Rheumatology Reports*.2018;20:8
12. Matsuno H, Tomomitsu M, Hagino A, Shin S, Lee J, Song YW. Phase 3, multicentre, double blind, randomized, parallel group study to evaluate the similarities between LBEC0101 and etanercept reference product in terms of efficacy and safety in patients with active rheumatoid arthritis inadequately responding to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77:488-494
13. Zhao S, Chadwick L, Mysler E, Moots RJ. Review of biosimilar trials and data on adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *Curren Rheumatology Reports*.2018;20:57-67
14. Cohen SB, Alonso-Ruiz A, Klimiuk PA, Lee EC, Peter N, Sonderegger I, et al. Similar efficacy, safety and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI695501 and Humira reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: results from the phase 3 randomised VOLTAIRE-RA equivalence study. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77:914-921

# KONUŞMA METİNLERİ

15. Fleischmann RM, Alten R, Pileckyte M, Lobello K, Hua SY, Cronenberger C et al. A comparative clinical study of PF-06410293, a candidate adalimumab biosimilar, and adalimumab reference product (Humira®) in the treatment of active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):178
16. Deek DE. CT-P10 Truxima™: A Rituximab Biosimilar. *BioDrugs.* 2017;31:275-278
17. Blair HA. Gp2013: A rituximab biosimilar. *BioDrug.* 2017;31:465-468
18. Cohen S, Emery P, Greenwald M, Yin D, Becker JC, Melia LA. A phase I pharmacokinetics trial comparing PF-05280586 (a potential biosimilar) and rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(1):129-38

## CURRENT APPROACHES IN THE TREATMENT OF HODGKIN LYMPHOMA

MUFİDE OKAY

HACETTEPE UNIVERSITY, FACULTY OF MEDICINE, ANKARA, TURKEY.

The treatment of patients with Hodgkin lymphoma (HL) is primarily guided by the clinical stage of disease as determined by the Lugano classification. Despite the availability of guidelines for the treatment of HL, there must remain room for individualization of treatment. In particular, patient preference must be considered with different treatment options, some of which result in a higher recurrence risk at the gain of less toxic initial treatment.

**First treatment options:** ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) and radiation therapy options are generally used in patients with favorable prognosis stage I to II disease (1). There are differences in relapse rates and toxicity between treatment regimens. Patients with unfavorable prognosis stage I to II HL are treated with chemotherapy followed by involved-site radiation therapy in a combined modality program. ABVD remains the “gold standard” chemotherapy for these patients. For most patients, four cycles of ABVD plus radiation therapy appears to be adequate.

Combination chemotherapy is the main treatment for patients with advanced stage HL. Radiation therapy may be used for selected patients as consolidation. The three most widely used treatment regimens for advanced stage HL include. ABVD has been the standard regimen. Escalated BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) have shown advantages in freedom from progression, but not overall survival (OS) when compared with ABVD in several randomized trials (2-4). Stanford V (doxorubicin, vinblastine, mechlorethamine, vincristine, bleomycine, etoposide, prednisone) incorporates radiation therapy for all patients. However, randomized trials have demonstrated no advantage of Stanford V over ABVD (4,5).

**Relapse/refractory disease:** There is no agreed-upon preferred salvage chemotherapy regimen for r/rHL and clinical practice varies widely. The most common salvage chemotherapy regimens for r/r HL are ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide), GVD (gemcitabine, vinorelbine, pegylated liposomal doxorubicin), GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) (6-8).

**New agents:** The antibody-drug conjugate, brentuximab vedotin (BV), preferentially delivers chemotherapy to CD30-expressing cells, including the Reed-Sternberg cells of HL. Immunotherapy approaches include strategies to overcome evasion of immune surveillance (immune checkpoint blockade) and can achieve high rates of response in r/r HL. A meta-analysis of six studies (302 patients) reported 61% overall response (OR) and 38% complete remission (CR) to single agent BV. BV is also effective when combined with other chemotherapy agents (BV plus bendamustine) (9-12).

Programmed death 1 (PD-1) ligands, are overexpressed by Reed-Sternberg cells in classic HL, leading to evasion of immune surveillance. Small prospective studies have reported high response rates with PD-1 inhibitors (nivolumab, pembrolizumab). Nivolumab is approved for patients with classic HL that relapsed or progressed after autologous HCT and post-transplantation BV. Pembrolizumab is approved for patients whose disease is refractory or has relapsed after three or more lines of therapy, and for patients with progression after autologous HCT and

# KONUŞMA METİNLERİ

BV, or who are transplant-ineligible and have failed BV. A multicenter phase II trial of nivolumab reported OR and CR rates of 69% and 16%, respectively, among 243 patients with r/r HL, of whom 180 had previously received BV and autologous HCT (13,14).

## References

1. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, Wimperis J, Culligan D, Popova B, Smith P, McMillan A, Brownell A, Kruger A, Lister A, Hoskin P, O'Doherty M, Barrington S. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1598.
2. Mounier N, Brice P, Bologna S, Briere J, Gaillard I, Heczko M, Gabarre J, Casasnovas O, Jaubert J, Colin P, Delmer A, Devidas A, Bachy E, Nicolas-Virelizier E, Aoudjhane A, Humbrecht C, Andre M, Carde P, Lymphoma Study Association (LYSA). ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles≥4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1622. Epub 2014 May 14.
3. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, Vitolo U, Pulsoni A, Liberati AM, Speccchia G, Valagussa P, Rossi A, Zaja F, Pogliani EM, Pregno P, Gotti M, Gallamini A, Rota Scalabrini D, Bonadonna G, Gianni AM, Michelangelo Foundation, Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi, Intergruppo Italiano Linfomi. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med*. 2011;365(3):203.
4. Chisesi T, Bellei M, Luminari S, Montanini A, Marcheselli L, Levis A, Gobbi P, Vitolo U, Stelitano C, Pavone V, Merli F, Liberati M, Baldini L, Bordonaro R, Pesce EA, Federico M. Long-term follow-up analysis of HD9601 trial comparing ABVD versus Stanford V versus MOPP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a study from the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4227.
5. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, Wagner H, Stiff PJ, Cheson BD, Gospodarowicz M, Advani R, Kahl BS, Friedberg JW, Blum KA, Habermann TM, Tuscano JM, Hoppe RT, Horning SJ. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol*. 2013;31(6):684.
6. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:3776.
7. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007; 18:1071.
8. Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, et al. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006; 106:353.
9. Chen R, Wang F, Zhang H, Chen B. Brentuximab vedotin for treatment of relapsed or refractory malignant lymphoma: results of a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9:2277.
10. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018; 132:40.
11. O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19:257.
12. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:2183.
13. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1283.
14. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35:2125.

# KONUŞMA METİNLERİ

## BEL AĞRISI OLAN HASTAYA YAKLAŞIM

HAKAN BABAÖĞLU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİ DALI, ROMATOLOJİ BİLİM DALI

### Giriş

Bel ağrısı arkus kostarum ile inferior gluteal katlantılar arasındaki bölgedeki ağrı, kas gerginliği veya hareket zorluğunu ifade eder. Bel ağrısı toplumda sık görülen kas iskelet sorunlarından başında gelir. Dünyada üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra sağlık hizmeti başvurusunun en sık sebebidir. Tüm toplumun %70-84'ünün hayatının bir döneminde bel ağrısı şikâyeti olacağı tahmin edilmektedir (1-2). Türkiye 'de bu oran %44-79 olarak saptanmıştır (3-5). Sigara kullanımı, obezite, ileri yaş, kadın cinsiyet, fiziksel çalışma, sedanter çalışma, psikolojik stres, anksiyete ve depresyon bel ağrısının risk faktörleri olarak saptanmıştır (2,6-13).

Bel ağrısının görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Birçok hasta için, bel ağrısı kendini sınırlayıcıdır. Akut ağrıları genellikle kendini sınırlar ve 6-8 hafta içerisinde iyileşme gösterir. Bel ağrısı birçok sebepten kaynaklanabilir olsa da hastaların yaklaşık %85'inde nonspesifik bel ağrısı mevcuttur. Altta yatan sebebin belirlenebilmesinden önce ağrının kendini sınırladığı durum nonspesifik bel ağrısı olarak tanımlanır (14-16). Çok nadiren bel ağrısı ciddi bir medikal soruna işaret ediyor olabilir.

Bel ağrısı, süresine göre akut, subakut ve kronik olarak gruplandırılır. 4 haftaya kadar olan ağrıları akut, 4 ila 12 hafta arasında devam eden ağrıları subakut, 12 haftanın üzerinde devam edenler ise kronik bel ağrısı olarak tanımlanır (17). Lomber disk herniyasyonu, enfeksiyon, inflamasyon, osteoporoz, kırık ya da neoplazi gibi spesifik bir patofizyolojik mekanizma neticesinde bel ağrısı ortaya çıkabildiği gibi, ki bu ancak hastaların %10'unda görülür, nonspesifik yani belirli bir etmen olmadan da bel ağrısı görülebilir (18).

### Akut Bel Ağrısı

Akut bel ağrısı, erişkin sağlık hizmet başvurularındaki en önemli nedenlerden birisidir. Birçok hasta için akut bel ağrısı ilk kez sağlık hizmet arayışı nedenidir. Ağrı çok değişkendir, hafif bir ağrıdan ciddi hareket kısıtlılığına neden olabilecek bir yelpazede ve yeterince endişe vericidir. Birçok vaka kendini sınırlar, minimal bir müdahale ile iyileşir. Fakat, hastaların yaklaşık 3'te biri tam olarak iyileşmez ve ağrıları altı aydan daha uzun sürebilir. Bazı vakalarda bel ağrısı tekrarlayıcı olabilir (19-22).

Akut bel ağrısı genellikle nonspesifiktir, herhangi bir nedene atfedilemez. Fakat, nadir de olsa, altta yatan ciddi sistemik sebeplerin tanınması prognoz açısından önemlidir. Akut bel ağrısının ana değerlendirme yöntemi hikâye ve fizik muayenedir. Genellikle sabahları uyanma ile veya minör bir hareket sonrasında başlar. Ağrının ilk atak mı tekrarlayıcı mı olduğunun değerlendirilmesi önemlidir. Spinal yapılardan (kas, ligament, faset eklem ve disk) kaynaklanan ağrılar uyluk bölgesine, çok nadiren de diz altına yansiyabilir. Tekrarlayıcı ağrılar genellikle daha ciddidir. Hasta altta yatan nedenler açısından detaylı klinik değerlendirmeye tabi tutulmalı, ciddi sistemik etyoloji şüphesi varsa acil tetkik edilmelidir (22).

Kırmızı bayraklar ciddi sistemik etiyolojiye atfedilen semptom ve bulgulardır, acil değerlendirme ve tedaviye işaret eder (19,20,22). Haricinde, görüntüleme akut bel ağrısı olan hastaların çoğunda gereksizdir. Hastada ciddi sistemik nedenden şüphelenilmiyorsa direk grafinin 1-2 ay ertelenmesi ve hastanın takip edilmesi önerilmektedir (22-25).

# KONUŞMA METİNLERİ

## Kronik Bel Ağrısı

Dalgalı seyirli veya kronik olarak 12 haftadan daha fazla devam eden bel ağrıları, kronik bel ağrısı olarak tanımlanır (26). Bu ağrıların büyük çoğunluğu mekanik kaynaklıdır. Omurga ile etrafındaki yapıların hasarı neticesinde gelişen tablo, mekanik bel ağrısı olarak tanımlanır. Bu tip ağrıların büyük çoğunluğunda spesifik neden tam olarak saptanamaz. Disk, bağlar, paraspinal kaslar, dokulardaki dejenerasyon, gerilme ve burkulmalar ağrıya neden olur (27-29).

Bel ağrısını mekanik olarak tanımlayabilmek için, inflamatuvar, enfeksiyöz, neoplastik ve metabolik nedenler, kırıklar ve yansıyan ağrı gibi tüm diğer özgül sebepler dışlanmalıdır (29). Mekanik bel ağrısı omurganın zorlanması ile oluşur. Genellikle fiziksel aktivite, uzun süre ayakta kalma ya da uzun süre oturma ile ağrı artarken, istirahat ile azalır. Daha çok dejeneratif ve travmatik nedenlere bağlı olan bu ağrı, sıklıkla bele lokalize olmakla beraber, kalça ve uyluklara da yayılabilir (30,31).

Bel ağrısının şiddeti, yayılımı, şekil ve süresinin yanında, arttıran ve azaltan faktörlerin sorgulanması, postür ve aktivite ile ilişkisi, gün içerisindeki seyri ayırıcı tanı açısından önemlidir. Akut bel ağrısında olduğu gibi, kronik bel ağrısında da kapsamlı sorgulama yapılmalıdır. Eşlik edebilecek ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, çarpıntı, halsizlik, bulantı, kusma, sabah tutukluğu, istirahat sonrası katılığı, his kusuru, kuvvet kaybı, idrar ve dışkılama ile ilgili sorunlar dikkatle sorgulanmalıdır. Ayrıca, travma öyküsü, sigara kullanımı, meslekle ilişkili faktörler, osteoporoz, diyabet, neoplazi, artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, diğer sistemik hastalıklar, kırık, kortikosteroid veya immünsüpresif ilaç kullanım öyküsü değerlendirmeye katılmalıdır. Bu aşamada, değerlendirmedeki en önemli basamak, bel ağrısında kırmızı bayrak olarak adlandırılan belirtileri, yani neoplazm, enfeksiyon, travma ve sistemik hastalıkları varlığına işaret eden bulgu ve semptomları atlamamaktır. Stres, anksiyete, negatif duygulanım, iş memnuniyetsizliği ve aile hayatı gibi psikososyal faktörlerin de değerlendirilmesi gerekir (32).

**Tablo 1.** Bel ağrısının ciddi sistemik bir nedenden kaynaklanabileceği gösteren kırmızı bayraklar ve değerlendirme stratejileri

Bulgu	Olası Tanı				Değerlendirme		
	Kauda equina sendromu	Kırık	Kanser	Enfeksiyon	CBC/ESH /CRP	Direk Grafi	MRG
Yaş >50		X	X		1*	1	2
Ateş, titreme; yakın zamanda idrar yolu veya cilt enfeksiyonu; omurga yanı delici yaralanma				X	1	1	1
Travma		X				1	2
Gece veya istirahat ağrısı			X	X	1*	1	2
İlerleyici motor veya duyu hasarı	X		X				1A
Eyer tarzında anestezi; bilateral siyatik bulguları veya bacak güçsüzlüğü, idrar yaparken zorlanma, fekal inkontinans	X						1A
Açıklanamayan kilo kaybı			X		1*	1	2
Kanser öyküsü veya Kanser şüphesi			X		1*	1	2
Osteoporoz öyküsü		X				1	2
İmmünsüpresyon				X	1	1	2
Kronik Oral steroid kullanımı		X		X	1	1	2
Intravenöz ilaç kullanımı		X		X	1	1	2
Madde Kullanımı		X		X	1	1	2
6 haftalık konservatif tedaviye yanıtızlık			X	X	1*	1	2 (veya gereksiz)

Kırmızı bayraklar altta yatan ciddi bir sistemik etyolojiye atfedilir. 1=ilk aşama değerlendirme; 2=takipte değerlendirme; CBC = tam kan sayımı; A = acil değerlendirme, ESH= eritrosit sedimantasyon hızı; MRG = manyetik rezonans görüntüleme; \* erkeklerde prostat spesifik antijen değerlendirilir.

\*Kinkade S. Evaluation and treatment of acute low back pain. Am Fam Physician. 2007;75(8):1184



# KONUŞMA METİNLERİ

## Fizik Muayene

Bel hareketlerinin ağrılı olması ve hareket kısıtlılığının varlığı tüm akut bel ağrısı olgularında izlense de öne eğilmekte artan ağrı anterior yerleşimli patolojileri yani, kaslar, bağlar, disk kökenli patolojiler ve kompresyon kırıklarını, ekstansiyonda artan ağrı ise posterior patolojileri, yani faset eklem, spinal stenoz ya da spondilolistezis tanısı açısından önemlidir. Lomber intervertebral eklem hareketlerinin kısıtlanması spondiloartropati olgularında izlenebilir ve schober testi ile doğrulanır (32).

Hareket açıklığı ölçümünün, tedavi takibi açısından önemli olduğu hatırlanmalı, uygun şekilde kaydedilmelidir. Kalça eklemleri de fizik incelemeye dahil edilmeli, sakroiliak manevralar ile FABERE (fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyon, ekstansiyon) ve FADIR (fleksiyon, adduksiyon, iç rotasyon) testleri de uygulanmalıdır. Osteoartrit olgularında azalmış eklem hareket nedeniyle kalça ve bel ağrılarına neden olabileceği akılda tutulmalıdır (32,33).

Trokanterik bursit bel ağrısıyla karışabilir. Trokanter majör üzerinde hassasiyet ile bulgu verdiği, siyatiljinin eşlik ettiği olgularda, sinir germe testlerinin kök basısına işaret edebileceği unutulmamalıdır. Düz bacak kaldırma testi ve Laseque testi L4-L5 ve L5-S1 disk herniyasyonları için duyarlı kabul edilirken, santral spinal stenoz olgularında söz konusu testler genellikle negatiftir. Çapraz düz (karşı) bacak kaldırma testi ise disk herniyasyonu için özgül fakat duyarlı olmayan bir inceleme bulgusu olup, özellikle sinir kökü çıkışında yerleşen disk herniyasyonları ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. L3 ve L4 kök basısı varlığında ise, femoral sinir germe testi uygulanır. Belden uyluk ön yüzüne yayılan ağrı ile L3 ve L4 kök basısına işaret eder (32-36).

Psikososyal sorunları olan hastalarda, ağrı daha yoğun hissedilir. Yakınmalar ile muayene bulgular örtüşmeyebilir. Bu bağlamda, Waddel testleri uygulanır; muayeneye aşırı reaksiyon, yüzeysel dokunma ile hassasiyet, nöranatomi uyumsuz bölgesel duyu ve motor bulgular, atipik hareketlerin ağrı oluşturması ve doğrulayıcı testlerde çelişkili sonuçların en az üçünün var olması, organik kökeni olmayan bel ağrısı açısından anlamlıdır(32-36).

## Bel Ağrısında Görüntüleme

Direk radyografi kırık ya da deformite düşündürülen kırmızı bayraklar varlığında oldukça değerli iken, kemik patolojisinin henüz yerleşmediği enfeksiyon ve neoplazi olgularında yeterli olmayabilir. Aynı zamanda, akut bel ağrısında kırmızı bayraklar yok ise, direk grafi ile hastanın değerlendirilmesine gerek yoktur (30,32).

Bilgisayarlı tomografi ince kemik ayrıntısı göstermede üstünken, manyetik rezonans (MR) görüntüleme yumuşak doku değerlendirmede daha üstündür. Bu sayede disk problemleri, kemik iliği lezyonları, paravertebral adaleler ve bağların hastalıklarının ortaya konulmasında; benign ve malign neoplastik lezyonların, yeni ve eski osteoporotik kırıkların, spesifik ve spesifik olmayan enfeksiyonların ayırımında ve patofizyolojik değişikliklerin tanımlanmasında yardımcıdır.

MR görüntüleme tanıda altın standarttır. Kırmızı bayraklar varlığında, ilerleyici nörolojik kaybın eşlik ettiği durumlarda, altı haftadan uzun süreli konservatif tedaviye yanıt alınamayan olgularda kullanılır. Ayrıca, cerrahi veya girişimsel tedaviler öncesinde anatomik değerlendirme açısından önemlidir (30,32,37,38).

Bel ağrısının değerlendirmesindeki ön büyük problem, görüntüleme ile saptanan anatomik anormalliklerin asemptomatik bireylerin %75'ten fazlasında izlenebilmesidir. (37,38) Radyografik olarak ortaya konulan omurga patolojilerinin bel ağrısı ile ilişkili olmayabileceği, tamamen rastlantısal olarak saptanabileceği akılda tutulmalı, semptom olmadan da bazı radyolojik değişikliklerin toplumda azımsanamaz bir oranda olduğu unutulmamalıdır. Dolayısıyla, görüntüleme yöntemleri uygun endikasyonlar dahilinde kullanılmalı, patoloji-semptom ilişkisi kuru olarak tedavi planlanmalıdır (32).

Hasta değerlendirme sonrasında, nonspesifik bel ağrısı, Spinal stenoz veya radikülopati ile ilişkili bel ağrısı, Spinal dışı bel ağrısı veya tanımlananlar dışı harici bir spinal nedenli bel ağrısı olarak gruplandırılır.

## Ciddi Sistemik Nedenler

Bel ağrısı ile başvuran hastaların %1'inden daha azında mevcuttur. Bu hastaların hepsinde risk faktörleri ve eşlik

# KONUŞMA METİNLERİ

eden semptomlar saptanır. 50 yaşın üzerinde olmak, ateş, yakın zamanda üriner veya cilt enfeksiyon öyküsü , vertebral yakınında delici yaralanma, belirgin travma, gerilemeyen gece veya istirahat ağrısı, motor ve duyu hasarı, ayak tarzında hissizlik, alt ekstremitelerde güçsüzlük, gaita inkontinansı, zor ürinerasyon, açıklanamayan kilo kaybı, kanser öyküsü veya yüksek kanser şüphesi, kronik oral kortikosteroid kullanımı, madde kullanımı, IV ilaç kullanımı, ve 6 haftada gerilemeyen bel ağrısı, ciddi bir sistemik nedenin olabileceğine işaret eder (39,40).

## **Kord veya Cauda equina kompresyonu**

Ağrı genellikle ile semptomdur, fakat güçsüzlük ve duyu hasarı hastaların çoğunda tanı anında mevcuttur. Bağırsak ve/veya mesane disfonksiyonu genellikle geç bulgulardır. Erken tanı tedavi sonlanımını iyileştirir. Kompresyonun en sık nedeni disk hernisi, ankilozan spondilit, lomber ponsiyon, travma, tümör ve enfeksiyon olarak saptanmıştır (41,42).

## **Metastatik Kanser**

Kemik en yaygın metastaz bölgelerindedir. Kanser öyküsü, kemik metastazı sebepli bel ağrısının en belirgin risk faktörüdür. Kanser öyküsü olan hastada ani gelişen ciddi ağrı patolojik fraktürü düşündürür. Hastalarda, kord kompresyonu veya spinal instabiliteye bağlı nörolojik bulgular görülebilir.

Solid tümörler arasında, meme, prostat, akciğer, tiroit ve böbrek tümörleri kemik metastazlarının %80'nini oluşturur. Multiple myelom hastalarının %60'ında tanı anında litik kemik lezyonları mevcuttur (43).

## **Spinal Epidural Apse**

Spinal epidural apse çok nadir görülen fakat çok ciddi bir bel ağrısı sebebidir. Yakın zamanda girişim öyküsü, diğer enfeksiyonlar, immün yetmezlik ve IV ilaç kullanımı risk faktörleridir. Başlangıç semptomları ateş ve halsizlik gibi nonspesifik bulgulardır. Zaman içerisinde lokalize olan bel ağrısını radiküler ağrı takip eder. Tedavi edilmezse nörolojik hasara neden olur.

## **Vertebral Osteomyelit**

Vertebral osteomyelit, kademeli olarak artan haftalar ve aylar içerisinde artan ağrı ile karakterizedir. Yaşla birlikte sıklığı artar, erkeklerde daha sıktır. Genellikle, tıbbi girişim sonrası gelişen bakteriyemi, immün yetmezlik ve IV ilaç kullanımı risk faktörleridir. Ateş eşlik edebilir. Diskit eşlik edebilir, yaygınlığına göre pozisyonel ağrı, lokalize hassasiyet, nörolojik bulgular görülebilir (44).

## **İnflamatuvar Bel Ağrısı**

Kronik bel ağrılarının ise %5 kadarında spondiloartropati mevcuttur. Aşağıdaki 5 kriterden 4'ü varsa o takdirde Calin kriterlerine göre bel ağrısının inflamatuvar olduğu kabul edilebilir.

- 40 yaşından önce
- >3 aydır süren
- Sinsi başlangıçlı
- Sabah tutukluğu ile birlikte olan
- Egzersiz ile rahatlayan

İnflamatuvar bel ağrısının iyi sorgulanması ve tanınması önemlidir. Çünkü ankilozan spondilitte radyolojik olarak sakroileitin çıkması ortalama 10 yıl sürer. Dolayısıyla erken tanı büyük ölçüde inflamatuvar bel ağrısının tanınması ile olur. Calin kriterlerinin özgünlüğü %75'dir. Ancak duyarlılığın düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır (45).

Rudwaleit tarafından önerilen kriterlerin hastalığın varlığını göstermedeki duyarlılığı kronik bel ağrısı (> 3 ay) olan 45 yaşından genç kişilerde %70, özgünlüğü ise %81 olarak bulunmuştur.

Bu kriterlere göre aşağıdaki 4 kriterden 2 si ile tanı konur.

- 30 dakikadan daha uzun sabah katılığı
- Egzersizle rahatlayıp, istirahatle geçmeyen
- Gece uyandıran ağrı

# KONUŞMA METİNLERİ

- Alterne eden gluteal ağrı (46).

Asas grubu tarafından önerilen kriterlerin duyarlılığı %77, özgünlüğü ise %92 olarak saptanmıştır. 5 kriterin 4'ünün olması inflamatuvar bel ağrısı tanısı olarak değerlendirilir.

- 40 yaşın altında olan ağrı
- Sinsi başlangıç
- Egzersizle ağrının gerilemesi
- İstirahat ile ağrının düzelmemesi
- Gece ağrısı, uyanma ile düzelmesi

İnflamatuvar bel ağrısı varlığında hasta ileri değerlendirmeye tabi tutulmalı, spondiloartropatilerin varlığı araştırılmalıdır.

## Tedavi

Bel ağrısında tedavi etiyolojiye göre planlanır, altta yatan hastalığa özgüdür ve nedenin ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Herhangi bir neden bulunamayan bel ağrısında tedavi, ağrının giderilmesi, yeterli omurga hareketliliğinin sağlanması, fonksiyonel bozukluğun en aza indirilmesi, akut ağrı ataklarının ve kronikleşmenin önlenmesi, ağrıyla mücadele etme stratejilerinin geliştirilmesi ve özür lülüğün önüne geçilmesi amaçlanır (32).

## Spesifik Olmayan Akut veya Subakut bel Ağrısı

Akut bel ağrısı tedavisinin asıl amacı ağrıyı azaltmak fonksiyonelliği arttırmak ve iş gücü kaybını engellemektedir. Tedavinin başarısı kronik bel ağrısı gelişimini engeller, ki başlı başına başarılı bir tedavi sağlık hizmet harcamalarında büyük bir iyileşme sebebidir.

Tedavide birinci basamak, hastanın bilgilendirilmesi ve eğitimidir. Hastalığın iyileşme ve yinelenme oranları, semptom kontrolü için güvenilir yollar, olası rekürrensi için tütün kullanımı, obezite ve uygun ağırlık kaldırma vb. risk faktörlerinin belirtilmesi, özel-ileri araştırmaların gereksizliği, izlem için gerekli durumlar (nörolojik semptomlarda ilerleme ya da klinik kötüleşme, başlangıç tedavisi ile iyileşme sağlanamaması, üriner retansiyon veya üriner/anal inkontinans) olduğu belirtilmeli ve bireysel endişeler giderilmelidir. Bu bağlamda, hastalara verilecek olan eğitim broşürlerinin de yardımcı olduğu bilinmektedir (48,49). Fiziksel aktiviteyi geliştirmeye yönelik kişiye özel programlar oluşturularak, hastanın uzun süren istirahatten kaçınması (yatak istirahati verilecekse bunun iki gün ile sınırlandırılması) ve aktif olması sağlanmalı; ergonomik faktörler konusunda hasta bilgi sahibi olmalıdır (32,50,51).

Ciddi sistemik bir nedenin olmadığı düşünüldeği durumlarda 6 haftaya kadar hastalar tedavi edilmelidir. Farmakolojik tedavi, semptomaya yöneliktir. Tüm hareket kısıtlılıklarına etki edebilecek geniş etkili bir farmasötik ajan maalesef mevcut değildir (52). Tedavide ilk seçenek, parasetamol olmalıdır (32). Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), gerek analjezik gerekse antiinflamatuvar etkinliklerinden ötürü, bel ağrısı medikal tedavisinde sıklıkla tercih edilen ve plaseboya karşı etkinliği kanıtlanmış ilaç grubu olup, yan etki profili nedeni ile dikkatli kullanımları önerilmektedir (32,53). Miyorelaksan ajanlar da yine akut bel ağrısı tedavisinde yaygın olarak tercih edilmelerine rağmen, bunların etkinlikleri tartışmalıdır. Etkilerinin ortalama 2. hafta içerisinde ortaya çıktığı unutulmamalıdır.

Şiddetli ve/veya yan etkileri nedeni ile diğer analjezik ya da miyorelaksan ilaçların uygulanmadığı olgularda, kısa süreli olarak opioid analjezikler tercih edilebilirlerse de, eğer kullanılır ise, bu ilaçların yan etki profilleri ve bağımlılık geliştirme potansiyelleri akılda tutulmalıdır (54).

Lokal sıcak uygulanmasının, kısa dönem ağrı kontrolü açısından yararı olduğu bilinirken (55); soğuk uygulama, korse ve ortez kullanımının, kanıta dayalı tıp açısından akut bel ağrısı tedavisinde yeri yoktur (48). Spesifik bel egzersizleri, akut dönemde tercih edilmemelidir; bunun yerine esneklik, güçlendirme, koordinasyon ve dayanıklılık sağlayan kişiye özel fiziksel uygunluk programları planlanmalıdır (32). Egzersiz tedavisine başlamak için ideal

# KONUŞMA METİNLERİ

zaman konusu ise tartışmalıdır (56). Bu hastalarda bir diğer önemli husus da, kronik bel ağrısı gelişebilme ihtimalidir. Risk altındaki hastaların tekli tedavi yaklaşımlarından yarar görmedikleri bilinmeli ve bu olgulara yoğun multidisipliner rehabilitasyon programları planlanmalıdır.

## Kronik Bel Ağrısı

Akut ağrıların tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar, kronik ağrılar için de uygulanır. Ek olarak, tedavi edici etkisi zayıf ve yan etkileri fazla olmasına rağmen, antidepresan etkilerinden bağımsız ve analjezik etkinliği kanıtlanmış olan trisiklik antidepresanlar da kronik bel ağrısı tedavisinde düşük dozlarda uygulanabilmektedir (32,48). Sedasyon sağlayıcı etkileri sayesinde, ağrıya bağlı uyku bozukluğunun tedavisinde de sinerjistik yarar sağladıkları bilinen antidepresan ilaçların, bazı araştırmalarda plaseboya karşı üstün olmadıkları da belirtilmektedir (32,61). Bir antiepileptik ajan olan topiramet, kronik bel ağrısı tedavisinde plaseboya göre etkin bulunmuştur (62). Tedavide uygulanabilen çeşitli fiziksel tıp modalitelerinin, tek başlarına etkinlikleri tartışmalıdır.

Kronik Bel ağrısının biyolojik, fizyolojik ve çevresel faktörlerin oluşturduğu kompleks bir durum olması nedeniyle, önerilen tedavi yaklaşımı olan multidisipliner rehabilitasyon programı ile ağrının kontrolü, fonksiyonel kısıtlılığın ortadan kaldırılması, özürüllüğün engellenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması hedeflenir.

Hasta eğitimi ve egzersiz programları, psikoterapi, ve bilişsel ve davranışsal tedavi uygulanmalıdır. Tedavideki ilk basamak hastanın aktif olarak gündelik yaşamına devam etmesini önermektir. Parasetamol ve NSAID ilaçlar tedavide ilk tercihtir. Opioidler tedavide kullanılabilir. Kas gevşeticiler kısa dönemde iyileşme sağlayabilir. İlaç dışı yaklaşımlar seçilmiş hastalarda kullanılabilir, tedavinin herhangi bir döneminde uygulanabilir. Sonuç olarak kronik bel ağrısının yönetimi, medikal tedavi, ilaç dışı tıbbi yöntemler, fizik tedavi uygulamaları, psikososyal problemleri olan hastalar için bilişsel davranışçı terapi, girişimsel yöntemler ve cerrahi yöntemler gibi multidisipliner bir takip gerektirmektedir.

Kırmızı bayrak olarak adlandırılan belirtileri olan, deformite, denge kaybı, kronikleşme ve tekrarlayıcı semptomu olan hastalar cerrahi tedavi açısından değerlendirilmelidir. Kanseri, enfeksiyonu, deformite, nörolojik hasarın eşlik ettiği disk herniyasyonu, spinal stenoz (nörojenik kladikasyon), kırık veya herhangi bir ciddi ve/veya ilerleyici nörolojik kayıp varlığında cerrahi tedavi endikedir.

## Sonuç

Bel ağrısı toplumda oldukça sık görülen önemli bir sağlık sorunudur. Doğru yönetilmediği takdirde çok büyük miktarda sağlık harcamalarına neden olabilir. Hastaların tam bir öykü ve fizik muayene ile değerlendirilmesi problemi ortaya koymada ve ayırıcı tanının yapılmasında oldukça değerlidir. Hastaların doğru bilgilendirilmesinin, psikososyal destek sağlamanın hastalarda beklenenden daha iyi sonuçlar ortaya çıkardığı unutulmamalıdır. Kronik bel ağrısı hastasında tedavi planlanırken olumsuz prognostik faktörler gözden geçirilmeli, tedavi planı hasta ile tartışılarak bireyselleştirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Deyo RA, Tsui-Wu YJ. Descriptive epidemiology of low-back pain and its related medical care in the United States. Spine (Phila Pa 1976) 1987; 12:264.
2. Cassidy JD, Carroll LJ, Côté P. The Saskatchewan health and back pain survey. The prevalence of low back pain and related disability in Saskatchewan adults. Spine (Phila Pa 1976) 1998; 23:1860.
3. 3.Gilgil E, Kaçar C, Bütün B, Tuncer T, Urhan S, Yildirim C, Sünbüloglu G, Arıkan V, Tekeoglu I, Oksüz MC, Dündar U. Prevalence of low back pain in a developing urban setting. Spine (Phila Pa 1976) 2005;30(9):1093-8.
4. Dündar PE, Özyurt BC, Özmen D. Manisa'da kırsal bir bölgede kadınlarda bel ağrısı sıklığı; ev işleri ve diğer faktörlerle ilişkisi. Ağrı Dergisi 2006;18:51-6.
5. Şenköylü A. Bel ağrısında kırmızı bayraklar. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2011;57 (Kasım):0-0.
6. Kutsal YG, İnanıcı F, Oğuz KK, Alanay A, Palaoglu S. Bel ağrıları. Hacettepe Tıp Dergisi 2008;39:180-93.
7. Skovron ML, Szpalski M, Nordin M, et al. Sociocultural factors and back pain. A population-based study in Belgian adults. Spine (Phila Pa 1976)

# KONUŞMA METİNLERİ

8. Katz JN. Lumbar disc disorders and low-back pain: socioeconomic factors and consequences. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88 Suppl 2:21.
9. Deyo RA, Loeser JD, Bigos SJ. Herniated lumbar intervertebral disk. *Ann Intern Med* 1990; 112:598.
10. Croft PR, Papageorgiou AC, Ferry S, et al. Psychologic distress and low back pain. Evidence from a prospective study in the general population. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995; 20:2731.
11. Croft PR, Papageorgiou AC, Thomas E, et al. Short-term physical risk factors for new episodes of low back pain. Prospective evidence from the South Manchester Back Pain Study. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999; 24:1556.
12. Macfarlane GJ, Thomas E, Papageorgiou AC, et al. Employment and physical work activities as predictors of future low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997; 22:1143.
13. Steffens D, Ferreira ML, Latimer J, et al. What triggers an episode of acute low back pain? A case-crossover study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67:403.
14. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med* 2001; 344:363.
15. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007; 147:478.
16. Chou R, Qaseem A, Owens DK, et al. Diagnostic imaging for low back pain: advice for high-value health care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011; 154:181.
17. Chou R. In the clinic. Low back pain. *Ann Intern Med* 2014; 160:ITC6.
18. Deyo RA, Rainville J, Kent DL. What can the history and physical examination tell us about low back pain? *JAMA* 1992;268(6):760-5.
19. McIntosh G, Hall H. Clinical Evidence. Low back pain (acute).
20. Institute for Clinical Systems Improvement. Adult low back pain (guideline). November 2010.
21. Becker A, Held H, Redaelli M, et al. Low back pain in primary care: costs of care and prediction of future health care utilization. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(18): 1714-1720.
22. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, et al. Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patients presenting to primary care settings with acute low back pain. *Arthritis Rheum*. 2009;60(10):3072-3080.
23. Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo RA. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9662):463-472.
24. Davis PC, Wippold FJ II, Brunberg JA, et al. American College of Radiology ACR appropriateness criteria. Low back pain.
25. Webster BS, Cifuentes M. Relationship of early magnetic resonance imaging for work-related acute low back pain with disability and medical utilization outcomes. *J Occup Environ Med*. 2010;52(9):900-907.
26. Haldeman S, Dagenais S. A supermarket approach to the evidenceinformed management of chronic low back pain. *Spine J*. 2008;8(1):1-7
27. Chou R, Shekelle P. Will this patient develop persistent disabling low back pain? *JAMA* 2010;303(13):1295-302.
28. Hochschuler SH. Diagnostic studies in clinical practice. *Orthop Clin North Am* 1983;14(3):517-26.
29. Kinkade S. Evaluation and treatment of acute low back pain. *Am Fam Physician* 2007;75(8):1181-8.
30. Şenköylü A. Bel ağrısında kırmızı bayraklar. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2011;57 (Kasım):0-0.
31. Deyo RA, Rainville J, Kent DL. What can the history and physical examination tell us about low back pain? *JAMA* 1992;268(6):760-5.
32. Kutsal YG, İnanıcı F, Oğuz KK, Alanay A, Palaoğlu S. Bel ağrıları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2008;39:180-93.
33. Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann Intern Med* 2002;137(7):586-97.
34. Waddell G, McCulloch JA, Kummel E, Venner RM. Nonorganic physical signs in low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 1980;5(2):117-25.
35. Blom A, Taylor A, Whitehouse S, Orr B, Smith E. A new sign of inappropriate lower back pain. *Ann R Coll Surg Engl* 2002;84(5):342-3.
36. Portenoy RK, Lipton RB, Foley KM. Back pain in the cancer patient: an algorithm for evaluation and management. *Neurology* 1987;37(1):134-8.

# KONUŞMA METİNLERİ

37. Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann Intern Med* 2002;137(7):586-97.
38. Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, Modic MT, Malkasian D, Ross JS. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *New Engl J Med* 1994;331(2):69-73.
39. Chou R, Qaseem A, Owens DK, et al. Diagnostic imaging for low back pain: advice for high-value health care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011; 154:181. 18. 19.
40. Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann Intern Med* 2002; 137:586
41. Sun JC, Xu T, Chen KF, et al. Assessment of cauda equina syndrome progression pattern to improve diagnosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014; 39:596.
42. Schiff D, O'Neill BP, Suman VJ. Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy: clinical features and diagnostic approach. *Neurology* 1997; 49:452. 21. 22.
43. Deyo RA, Diehl AK. Cancer as a cause of back pain: frequency, clinical presentation, and diagnostic strategies. *J Gen Intern Med* 1988; 3:230.
44. Nolla JM, Ariza J, Gómez-Vaquero C, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31:271.
45. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ *JAMA*. 1977 Jun 13; 237(24):2613-4.
46. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J *Arthritis Rheum*. 2006 Feb; 54(2):569-78.
47. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych W, van der Heijde D *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun; 68 Suppl 2():ii1-44.
48. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT Jr, Shekelle P, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians; American College of Physicians; American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007;147(7):478-91.
49. Hagen KB, Hilde G, Jamtvedt G, Winnem M. Bed rest for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD001254.
50. Dahm KT, Brurberg KG, Jamtvedt G, Hagen KB. Advice to rest in bed versus advice to stay active for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(6):CD007612.
51. Krismer M, van Tulder M; Low Back Pain Group of the Bone and Joint Health Strategies for Europe Project. Strategies for prevention and management of musculoskeletal conditions. Low back pain (non-specific). *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(1):77-91.
52. Park SY, An HS, Moon SH, Lee HM, Suh SW, Chen D, Jeon JH. Neuropathic Pain Components in Patients with Lumbar Spinal Stenosis. *Yonsei MedJ* 2015;56(4):1044-50.
53. Chou R, Huffman LH; American Pain Society; American College of Physicians. Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147(7):505-14.
54. Hazard RG. Low-back and neck pain diagnosis and treatment. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86(1 Suppl): S59-68.
55. Negrini S, Giovannoni S, Minozzi S, Barneschi G, Bonaiuti D, Bussotti A, D'Arienzo M, Di Lorenzo N, Mannoni A, Mattioli S, Modena V, Padua L, Serafini F, Violante FS. Diagnostic therapeutic flow-charts for low back pain patients: the Italian clinical guidelines. *Eura Medicophys* 2006;42(2):151-70.
56. Assendelft WJ, Morton SC, Yu EI, Suttorp MJ, Shekelle PG. Spinal manipulative therapy for low back pain. A meta-analysis of effectiveness relative to other therapies. *Ann Int Med* 2003;138(11):871-81.
57. Wegner I, Widyahening IS, van Tulder MW, Blomberg SE, de Vet HC, Bronfort G, Bouter LM, van der Heijden GJ. Traction for low-back pain with or without sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD003010.
58. van Tulder M, Koes B. Low back pain (chronic). *Clin Evid* 2006;15:1634-53.
59. Cherkin DC, Deyo RA, Battie M, Street J, Barlow W. A comparison of physical therapy, chiropractic manipu-

# KONUŞMA METİNLERİ

lation, and provision of an educational booklet for the treatment of patients with low back pain. N Engl J Med 1998;339(15):1021-9.

60. Grabois M. Management of chronic low back pain. Am J Phys Med Rehabil 2005;84(3 Suppl):S29-41.
61. van der Windt D, Hay E, Jellema P, Main C. Psychosocial interventions for low back pain in primary care: lessons learned from recent trials. Spine (Phila Pa 1976) 2008;33(1):81-9.
62. Herndon CM, Zoberi KS, Gardner BJ. Common questions about chronic low back pain. Am Fam Physician 2015;91(10):708-14.

# KONUŞMA METİNLERİ

## POLİFARMASİ: 5N1K

BUĞRA ÖZKAN

BİLECİK SÖĞÜT DEVLET HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

### Polifarmasi nedir?

İlk soru ile konuya başlayalım. Nedir bu Polifarmasi? En basit soru bu gibi görünüyör olabilir size ancak en zorunun da bu olduğu konusunda birazdan bana hak vereceğinizi düşünüyorum. Polifarmasi tabiri sıklıkla kullanılmasına rağmen tanım üzerinde bir uzlaşma sağlanabilmiş değil.[1] Son zamanlarda yayımlanmış olan bir sistematik gözden geçirmede bu konu incelenmiş ve literatürdeki var olan tanımlamalar derlenmiş. Gördüğünüz bu çalışmada MEDLINE (Ovid), EMBASE ve COCHRANE veri tabanları sistematik olarak taranmış, 2000-2016 yılları arası İngilizce dilinde yayımlanmış makaleler değerlendirilmiş. Elde edilen tanımlamalar 3 kategoriye ayrılmış, ilki sayısal ( sadece kullanılan ilaç sayısı), ikincisi sayısal değer ile birlikte tedavi süresi veya sağlık bakımı ile ilgili bir durum (hastanede kalış süresi gibi), üçüncüsü ise sadece açıklayıcı (polifarmasiyi tanımlamak için kısa bir açıklama). 1156 makalenin incelenmesi neticesinde çalışmaya dâhil edilen 110 makalede 138 tane polifarmasi ve ilişkili terminoloji mevcut. Bunlardan 111'i (%80,4) sadece sayısal, 15'i (%10,9) sayısal değer ve bir tanım, 12'si (%8,7) ise açıklayıcı tanım içermekte idi. En yaygın kullanılan tanım günlük 5 veya daha fazla ilaç kullanımı ile sayısal tanımlama idi ( 51, %46,4)[2, 3]. Sayısal tanımlamalar 2'den 11 ve üzeri ilaca kadar değişkenlik göstermekte idi[1, 4]. Bunun yanında minör, majör, hiper, aşırı ve ağır polifarmasi gibi tanımlamalar da mevcut. Sayısal değer ve tedavi süresinin birlikte olduğu tanımlamalar da oldukça değişkenlik gösteriyor. Yansıda gördüğünüz üzere kimi 2 ilacı 240 gün'den fazla kullanmayı polifarmasi olarak tanımlarken (ki oldukça ilginç), kimi de taburculuk sırasında 5 ilaç kullanmayı polifarmasi olarak değerlendiriyor[5, 6]. Aynı şekilde majör, hiper, aşırı, persistan ve kronik polifarmasi gibi farklı terimler ve tanımlamalar da mevcut. 3.Grupta ise ilaç sayısı belirtilmeden sadece tanımlamalar öne sürülüyor. Bu grup da oldukça değişken. Uygun, rasyonel, psödopolifarmasi gibi tanımlamalar mevcut [7]. Ayrıca makalelerin sadece % 6,4'ü uygun ve uygunsuz polifarmasi arasındaki ayrımı sınıflandırmış [8-11]. Sonuçta olarak tanımlamalar oldukça farklı ve sadece sayısal tanımlamalar hastada var olan spesifik komorbid durumları hesaba katmıyor.

### Polifarmasi sorunu ne zaman başladı? Günümüzün bir problemi midir?

Sunumu hazırlamaya başladığımda pubmed'de polifarmasi terimi ile veri tabanı taraması yapıldığında 8868 sonuç mevcuttu. Bu sayı gün geçtikte artıyor ve 9000'lere yaklaşmış durumda [12]. Peki, bu sorun ne zamandır var, son zamanlarda ortaya çıkmış bir şey mi? Yansıda gördüğünüz üzere polifarmasi terimi ile ilgili ilk yayın 1955'te çıkmasına rağmen 2000'li yıllardan itibaren artan ivme ile yayın sayısının arttığını görüyoruz. 2019 yılında da bu şekilde giderse bir önceki yılı geride bırakacak gibi görünüyor. Tabloya baktığımızda sorunun eskiden beri bilindiği ama yoğun olarak son 20 yılda önem kazandığını anlıyoruz [12].

### Polifarmasi küresel bir sorun mu? Yoksa sadece gelişmekte olan ülkelerde mi görülüyor?

Bu sunumun hazırlandığı anda Pubmed'de 2019 yılı yayınları incelendiğinde; uzak doğu, Avrupa, Kuzey Amerika ve Afrika dâhil tüm kıtalardan yayımlar çıktığı görülmekte. Bu durum bize polifarmasinin tüm dünyanın ilgilendiği bir konu olduğunu düşündürüyor. 2019 yılında 689 yayından 16'sı Türkiye'den, konu hakkında daha fazla dikkat etmemiz gerektiği ise aşikâr [12]. Yapılan bazı çalışmalara göre; İsvç'te %11[13], Çin'de %6[14], Brezilya'da %65 [15] oranında polifarmasi görülüyor. Veri toplama yöntemleri ve polifarmasi tanımındaki farklılıklar nedeniyle bir



# KONUŞMA METİNLERİ

karşılaştırma yapmak oldukça zor ancak her kıtada görüldüğü kesin. En çok etkilenen ülkelerden birinin Türkiye olacağını tahmin etmek zor değil. Yaşam beklentisi yüksek olup da ekonomik göstergeleri üst düzey olmayan ülkelerin arasında Türkiye geliyor [16]. Yansıda Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılı yaşam beklentisi haritasını görüyorsunuz [17]. Türkiye bu konuda iyi düzeyde bulunuyor. 2018 yılı Türkiye istatistik kurumu verilerine göre ise ortalama yaşam beklentisi 78 [18]. Koyu renk gördüğünüz tüm ülkeler, polifarmasiyi oldukça dikkate alması gereken ülkelerdendir, Türkiye de buna dâhil.

## **Kimler polifarmasi riski altında? Kimler bu durumdan en çok etkileniyor?**

Bildiğiniz üzere en riskli bireyler yaşlı hastalar. İngiltere’de yapılmış bir çalışmada 80 yaşın üzerinde 7 ve üzeri ilaç kullanan hasta sayısı %40'lara ulaşıyor. 4-6 arası ilaç kullananları da dahil edersek bu sayı %70'lere geliyor[19]. Çoklu morbiditesi olan hastalar da polifarmasi riski altında. Aynı çalışmaya ait bu grafikte de hastalık sayısı ile kullanılan ilaç sayısı arasındaki ilişkiyi görüyoruz. Ayrıca ilaç çeşitliliğinin artması ve yeni rehberlerde her bir hastalığın kontrol altına alınması için kombinasyon tedavilerinin gündeme gelmesi daha fazla sayıda ilaç kullanmaya iten sebepler arasında.

## **Polifarmasi neden artıyor? Neden polifarmasi hakkında endişelenmeliyiz?**

İlk olarak hepimizin bildiği gibi yaşlı nüfus artışı ana neden. Yansının sağında Türkiye istatistik kurumunun 2018 nüfus piramidini görüyorsunuz[18]. Daha önceki yıllarda piramidin tabanı daha genişti. Şimdilerde dar tabanlı bir piramide doğru gidiyoruz. Solda da 1935'ten bu yana 65 yaş üzeri nüfusun genel nüfusa oranı mevcut. 1935'ten 2000'li yıllara kadar yatay seyir gösteren bu oran asıl artışı 2000'li yıllarda gösteriyor. Bu durum daha önce belirttiğim üzere 2000'li yıllardan itibaren yayım sayısının artışı ile de uyumluluk gösteriyor. Yaşlı nüfusun artışı ile birlikte; multi-morbidite[20], ko-morbidite, koruyucu ilaçlara erişimin artışı, tek-hastalık rehberlerinin artmış kullanımı, kanıta dayalı tıbbı bağlılık da polifarmasiyi artıran etkenlerin arasında. Sonuç; çok sayıda ilacın kullanımı; yanlış kullanım, endikasyon dışı kullanım, uygunsuz kullanım gibi sorunları da beraberinde getiriyor. Peki, bütün bunlar bizi neden endişeye sevk etmeli? İlaç yan etkileri, düşme riski artışı, mortalite artışı, hastanede kalış süresinin uzaması, hastaneye tekrar başvurularının artışı, tedavi yönetiminin karmaşıklaşması, sağlık harcamaları üzerine negatif etki polifarmasinin getirdiği olumsuzluklar arasında [21-24].

## **Polifarmasiyi nasıl azaltabiliriz? Bu azaltma stratejileri klinik fayda sağlıyor mu?**

2016 yılında bir meta analiz yayınlanmış. Bu çalışmada, polifarmasiyi azaltma stratejilerinin; mortalite, hastaneye yatış ve ilaç sayısındaki değişiklik üzerindeki etkilerini araştırma amaçlanmış [25]. 65 yaş üzeri 4 ve daha fazla ilaç kullanan hastaları içeren çalışmalar sistematik olarak değerlendirilmiş. Bu çalışmada da bahsedildiği üzere polifarmasiyi azaltma girişimleri elektronik ve elektronik olmayan olarak 2 grupta toplanabilir. Elektronik grupta bilgisayarlı doktor order giriş sistemi ve klinik karar destek sistemi gibi sistemlerden bahsedilebilir. Genellikle yapay zeka temelli sistemlerdir ve hastane bilgi yönetim sistemi ile entegre çalışmaktadırlar. Elektronik olmayan stratejiler arasında Beers ve PRISCUS listeleri öne sürülebilir. Bunun yanında Avrupa Birliği PIM listesi (EU(7)-PIM) gibi yeni listeler de ortaya çıkmaktadırlar. Garfinkel algoritma, MAI, STOPP kriterleri gibi listelerin yanı sıra eczacı liderliğinde girişimler de mevcuttur. 10980 hastayı içeren, 21 randomize kontrollü çalışma ve 4 randomize olmayan kontrollü çalışmanın meta analizinde; polifarmasiyi azaltma stratejilerinin tüm nedenlere bağlı mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bulunmuş (odds ratio: 1.02, %95 güven aralığı, 0.84, 1.23). Sadece bazı çalışmalarda, hastaneye başvuru sayısında bir azalma görülmüş. Başlangıçta hem kontrol hem de deney gruplarında ortalama 7.4 olan ilaç kullanım sayısı, deney gruplarında azalırken (-0.2), kontrol gruplarında ise artmış (+0.2). İstatistiksel anlamlılık düzeyi ise çalışmalardan kaynaklı hesaplanamamış.

Sonuçta bu meta analizde polifarmasiyi azaltma girişimlerinin klinik olarak önemli sonuçları anlamlı bir fayda sağladığına dair kanıt bulunamamış. Girişimlerin karmaşık olduğundan ve daha etkili önleme stratejileri geliştirme ve bunları bilimsel olarak test etme gereksinimi olduğundan bahsedilmiş.

2000'li yıllardan beri tüm dünyada artan oranda görülen, özellikle yaşlı ve multi morbiditesi olan hastaları etkileyen, artan tıbbi bilgi birikimi ve tek hastalık rehberlerinin kullanımı ile daha da karmaşık hale gelen bir sorundan

# KONUŞMA METİNLERİ

bahsediyoruz. Peki böyle bir sorun karşısında bizler ne yapmalıyız? Sorunun ne olduğundan yani en başından sistematik bir şekilde konuyu ele almamız gerektiğini düşünüyorum.

## KAYNAKLAR

1. Masnoon, N., et al., What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*, 2017. 17(1): p. 230.
2. Viktil, K.K., et al., Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *British journal of clinical pharmacology*, 2007. 63(2): p. 187-195.
3. Gnjidic, D., et al., Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *Journal of clinical epidemiology*, 2012. 65(9): p. 989-995.
4. Veehof, L.J., B.M.-d. Jong, and F. Haaijer-Ruskamp, Polypharmacy in the elderly-a literature review. *The European Journal of General Practice*, 2000. 6(3): p. 98-106.
5. Veehof, L., et al., The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Family practice*, 2000. 17(3): p. 261-267.
6. Nobili, A., et al., Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study. *European journal of internal medicine*, 2011. 22(6): p. 597-602.
7. Rollason, V. and N. Vogt, Reduction of polypharmacy in the elderly. *Drugs & aging*, 2003. 20(11): p. 817-832.
8. Bushardt, R.L., et al., Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clinical interventions in aging*, 2008. 3(2): p. 383.
9. Maggiore, R.J., C.P. Gross, and A. Hurria, Polypharmacy in older adults with cancer. *The oncologist*, 2010. 15(5): p. 507-522.
10. Neto, S., et al., Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly.
11. Fulton, M.M. and E. Riley Allen, Polypharmacy in the elderly: a literature review. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 2005. 17(4): p. 123-132.
12. Simple, N., Using PubMed.
13. Hovstadius, B., et al., Increasing polypharmacy-an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC clinical pharmacology*, 2010. 10(1): p. 16.
14. Dong, L., H. Yan, and D. Wang, Polypharmacy and its correlates in village health clinics across 10 provinces of Western China. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 2010. 64(6): p. 549-553.
15. Oliveira, M.G., et al., Factors associated with potentially inappropriate medication use by the elderly in the Brazilian primary care setting. *International journal of clinical pharmacy*, 2012. 34(4): p. 626-632.
16. IMF.Available from: <https://www.imf.org/external/datamapper/NGDPDPC@WE0/OEMDC/ADVEC/WEOWORLD/TUR>.
17. WHO.Available from: <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx>.
18. TUIK.Available from: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do;jsessionid=DVvxhxb321PZgscMkXhNKCT7yvnTnWYC2LJSgLGBlkr5WLqFxFp!1247757447?id=24640>.
19. Payne, R.A., The epidemiology of polypharmacy. *Clinical medicine*, 2016. 16(5): p. 465-469.
20. Salive, M.E., Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev*, 2013. 35: p. 75-83.
21. Milton, J.C., I. Hill-Smith, and S.H. Jackson, Prescribing for older people. *BMJ*, 2008. 336(7644): p. 606-9.
22. Caughey, G.E., et al., Increased risk of hip fracture in the elderly associated with prochlorperazine: is a prescribing cascade contributing? *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2010. 19(9): p. 977-982.
23. Marengoni, A., et al., Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing research reviews*, 2011. 10(4): p. 430-439.
24. Roughead, E.E., et al., Multimorbidity, care complexity and prescribing for the elderly. *Ageing Health*, 2011. 7(5): p. 695-705.
25. Johansson, T., et al., Impact of strategies to reduce polypharmacy on clinically relevant endpoints: a systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology*, 2016. 82(2): p. 532-548.

# KONUŞMA METİNLERİ

## METİLFENİDAT: BİLDİKLERİMİZ BİLMEDİKLERİMİZ

GİZEM DURCAN

İSTANBUL PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI EAH

Metilfenidat dikkati artırır, ama büyüme geriliği yapar, kalp krizi yapabilir, kırmızı reçetelidir bağımlılık yapar. Gerçekten öyle mi?

Metilfenidatın dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile narkolepside kullanımı için FDA onayı bulunmaktadır. En sık olarak DEHB tanılı çocuk ve ergenler için reçetelenmektedir. Aynı zamanda DEHB tanılı çocuk ve ergenlere de en fazla reçete edilen ilaçtır.

### DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

#### Tanım, Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), yaşa uygun olmayan, süreklilik gösteren ve hayatın birçok alanında belirgin bozulmaya yol açan dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve/veya dürtüsellik semptomları ile karakterizedir (1). DEHB’de dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik olarak iki temel belirti alanı vardır. Dikkat eksikliğinin baskın olduğu tip, hiperaktivitenin baskın olduğu tip ve bileşik alt tip olarak 3 temel alt tipi vardır (1).

DSM 5’te DEHB’nin yaşam boyu süren bir bozukluk olduğu vurgulanmış, yetişkinlik döneminde ciddi işlevsellik bozukluklarına yol açabildiği belirtilmiş, tanı kriterlerine yetişkinler için örnek açıklamalar getirilmiştir (1).

İki metaanaliz çalışmasında DEHB’nin tüm dünyadaki ortalama prevalansı %5.9-7.1 (2) ve %3.4 (3) olarak bildirilmiştir. Ülkemizde ilkökul 2. ikinci Sınıftan itibaren öğrencilerin boylamsal olarak izlendiği bir çalışmada dört yılın ortalaması göz önüne alındığında DEHB prevalansı %12.7 olarak bulunmuştur (4). İzlem çalışmaları çocukluğunda DEHB olan olguların %40-60 kadarında belirtilerin erişkinlik döneminde de devam ettiğini göstermiştir (5).

Etiyolojisinde genetik olarak incelenen hiçbir genin tek başına sorumlu olamayacağı ancak genetik yatkınlık düzeyi ile çevresel biyolojik etkenler arasındaki ilişkinin hastalık oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (6).

#### Tanı ve Tedavi

Tanı koymak amacıyla yapılan değerlendirmelerde; doğrudan gözlemler, yapılandırılmış görüşmeler, davranış değerlendirme ölçekleri ve çok aşamalı değerlendirmeler yaygın olarak kullanılmaktadır (7).

DEHB tedavisine yönelik kılavuzlar incelendiğinde ilaç tedavilerine dair bilgiler, psikososyal yaklaşımlara göre daha ön plandadır (8). DEHB tedavisinde kullanılan ilaçlar; psikostimülanlar, atomoksetin, alfa-2 agonistler (klohidin ve guanfasin), trisiklik antidepressanlar (imipramin ve nortriptilin), bupropion, modafinil ve venlafaksindir.

Tüm kılavuzlarda psikostimülanlar ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. Bazı kılavuzlarda psikostimülanlara alternatif olarak atomoksetin de ilk basamakta kullanılabilir.

### PSİKOSTİMÜLANLAR

Psikostimülanlar DEHB tedavisinde 1936 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Bu grup ilaçlar içinde metilfenidat, dekstroamfetamin, karışık amfetamin tuzları ve ön ilaç olan lisdeksamfetamin (LDX) bulunur. Türkiye’de bu ilaçlardan sadece metilfenidat bulunur. Yasal düzenlemeler gereği kontrollü kullanımı gerekir ve kırmızı reçetelidir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Metilfenidat için DEHB tedavisinde 6 yaşın üzerinde FDA onayı bulunmaktadır. Metilfenidatın kısa ve uzun etkili formları bulunmaktadır.

## Etki mekanizması

Metilfenidatın özellikle striatum ve prefrontal kortekste dopamin ve noradrenalin salınımını arttırarak doğrudan ve monoamin taşıyıcılarının inhibisyonu ile presinaptik geri alımı engellemesiyle dolaylı olarak etki ettiği düşünölmektedir (9). Ayrıca kortikal alanda asetilkolin düzeyini arttırdığı bildirilmiştir (10). Bu dopamin ve noradrenalin arttırıcı etkiler, özgül ağrılardaki nöronlarda sinyal/gürültü oranını yükselterek göreve özgül aktiviteyi arttırıp beyni daha verimli çalışır hale getirir (11).

## Etki büyüklüğü

Psikostimölanlar DEHB olgularının %70-80'inde etkili olurken, %20-30 vakada yeterli etkinlik görölmemekte veya yan etkiler nedeniyle tedavi sonlandırılmaktadır (12).

Psikostimölanların hareketlilik ve bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etkileri farklılık göstermektedir. Tedavi ile en iyi hareketlilik düzelirken, en az iyileşme öğrenme sorunları ve sorun çözme becerilerinde olur (13). İlaç dozunun artmasıyla bazı bilişsel fonksiyonlardaki düzelme artarken, bazılarında değişiklik olmaz (14). MTA (Multimodal Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder) çalışmasına göre psikostimölanlar kısa dönemde davranışçı tedavilere göre bilişsel fonksiyonlarda daha fazla düzelme sağlarken, uzun dönemde bu fark kaybolur (15). Başka bir çalışmada ise uzun süreli psikostimölan alanların almayanlara göre bilişsel performanslarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (16).

## Ticari formlar

Türkiye'de ikisi ani salınımlı (Ritalin ve Medikinet), ikisi kontrollü salınımlı (Concerta ve Medikinet Retard) olmak üzere 3 farklı ticari form bulunmaktadır. Kısa etkili formlar ile daha kolay doz titrasyonu yapılabilmesi ve düşük maliyet avantajı varken, kötüye kullanım riski ve okulda ilaç alımı gerekmesi nedeniyle damgalanma riski vardır. Uzun etkili formlar günde tek doz kullanım ile tedavi uyumunu arttırır ve daha kararlı kan düzeyi elde edilirken, uzun etki süresi daha fazla uyku ve iştah sorunlarına sebep olabilir.

## Yan etkiler

En sık görölen yan etkiler uykusuzluk, iştahsızlık, baş-karın ağrısı ve sinirliliktir. Genellikle tedavinin başlangıcında görölen bu yan etkiler zamanla kendiliğinden, doz azaltılarak ya da ilaç verilif zamanını düzenleyerek ortadan kalkar.

## İştahsızlık /büyüme geriliği

Kilo kaybı ve gelişme geriliğinin asıl nedeni iştahsızlık sonucu kalori alımının azalmasıdır. Psikostimölan alanların yaklaşık %10'unda belirgin iştah kaybı gözlenir. Bir metaanalize göre boy kısalığı ilacın başlandığı ilk yıllarda daha belirgindir ve ilaç kesildikten sonra normale döner (17). Metilfenidat tedavisinin başlangıcında boy ve kilo gelişiminde kısmi bir yavaşlama olur. DEHB'li çocuklarla normaller arasındaki boy farklılığının tedaviden çok DEHB'nin kendisine bağlı olabileceği düşünölmektedir. Uzun yıllar tedavi sürse dahi erişkinlikte ulaşılabilecek nihai boy ve kilo metilfenidat tedavisinden etkilenmez (7, 18). On yıllık bir izlem çalışmasında hem DEHB'nin hem de psikostimölan tedavinin büyüme üzerine etkisi gösterilememiş (19). Güncel bir derlemede tedavinin kesilmesiyle büyümedeki yavaşlamanın düzeldiğini işaret etmekte ancak kemik yaşı gibi önemli bir faktörün çalışmalarda değerlendirilmediği vurgulanmaktadır (20).

## Kardiyak etkileri

Normal popölasyon ile metilfenidat veya amfetamin kullananlar arasında ani ölüm riski açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Bilinen herhangi bir kalp hastalığı olmayanlarda EKG dahil kardiyak bir incelemeye gerek olmadığı bildirilmiştir (21). Farmakolojik tedavinin kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basıncı üzerine etkisini inceleyen bir metaanalizde, metilfenidat ile sadece sistolik kan basında anlamlı artış olduğu bulunmuştur. Kan basıncı ve kalp hızı erişkinlerde kardiyak mortalite ve morbidite için risk faktörü olduğundan ilaç kullanan çocukların düzenli takip

# KONUŞMA METİNLERİ

edilmesi önemlidir (22). Yapılan bir derlemede metilfenidat ile kan basıncı ve kalp hızında asgari bir artış gözleendiği ve uzun vadeli risklere dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (20).

## Nöbet riski/MSS etkileri

Epilepsi tanılı hastalarda DEHB prevalansı %12-39 arasında bildirilmiştir (23). Bu alanda kullanılan ilaçların epilepside görülen DEHB'de kullanımları ile ilgili en büyük sorun bu ilaçların nöbet eşliğini düşürebileceği ile ilgilidir. Bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmada metilfenidat kullanımı sonrası nöbetde kötüleşme olmadığı ve aynı zamanda EEG'de bozulma da görülmediği bildirilmiştir (24, 25).

Metilfenidat ile tiklerin ortaya çıkması veya alevlenmesi riskinin arttığına dair kanıt bulunmamaktadır (20, 26).

## Bağımlılık riski

Metilfenidatın etkilerinin kokaine benzer şekilde dopamin taşıyıcıları (otoreseptörler) aracılığıyla gerçekleştiği, aralarındaki farkın kokainin saniyeler içinde etkilemesine karşın metilfenidatın alındıktan bir saat kadar sonra etki etmeye başlaması olduğu belirtilmektedir. Kokain otoreseptörlerin %50'sini bloke ederken, metilfenidatın %70'inde blokaja yol açtığı saptanmıştır (27).

Metilfenidat tipik olarak 2 alt grup tarafından istismar edilir. Birincisi ve daha yaygın olarak, akademik performanslarını artırmak isteyen öğrencilerin bilişsel bir geliştiricisi olarak, ikincisi ise diğer maddeleri kötüye kullananlar tarafından eğlence verici olarak kullanımıdır (28, 29, 30).

DEHB, madde kullanımının başlangıcı ve madde kullanımının prognozu açısından iki yönlü bir ilişki gösteren komorbid bir tanıdır (31). Tedavi edilmeyen DEHB'li çocukların, gençlik veya yetişkinlik döneminde herhangi bir MKB tanısı alma riski 1.5 kat, nikotin bağımlılığı içinse 3 kat daha fazladır (32). Ülkemizde madde kullanım bozukluğu (MKB)-DEHB ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Öztürk ve Akay (33) DEHB tanılı bireylerde MKB gelişme riskinin anlamlı olarak arttığını belirtmiştir. Özen ve arkadaşları (31) MKB'li bireylerin %32.47'sinin DEHB tanı kriterlerini karşıladığını göstermiştir. Oral metilfenidat kullanımı öforiye neden olmaz, ancak ezilerek intravenöz veya burundan çekme yoluyla kullanılırsa öforizan etkisi vardır (34).

Tedavi kılavuzları klinisyenin, DEHB tedavisi için stimülan verilen hastalarda suistimal riskine karşı dikkatli olması gerektiğini vurgulamaktadır (35,36,37)

Psikostimülanların yanlış kullanımın en önemli nedeni bilişsel güçlendirme iken, uyku ihtiyacını azaltma, duygudurumu yükseltmek ve kilo vermek amacıyla da kullanılır (38). Üniversite öğrencilerinde reçetesiz kullanım sıklığı %5.3-34 arasında bildirilmektedir (39). Psikostimülan kullanımından önce optimal dopamin aktivitesine sahip kişilerde psikostimülanların ek dopaminerjik etkisi performans bozucu olabilir (13).

Stimülanların nonmedikal kullanımını araştıran bir derlemede çoğu çalışmanın üniversite öğrencileri ile yapıldığı, genellikle oral kullanım olurken oral dışı kullanım yollarının da olduğu bildirilmiştir. Her ne kadar akademik ve mesleki performans geliştirme en sık motivasyonlar olsa da, dikkat eksikliği / hiperaktivite bozukluğu olmayan bireylerde akademik performansın nonmedikal kullanım ile iyileştirildiğine dair çok az kanıt vardır (40).

Sonuç olarak; metilfenidatın büyüme-gelişme geriliği yaptığına dair güçlü kanıtlar mevcut değildir. Bilinen bir kalp hastalığı veya semptomu olmayan kişilerde güvenle kullanılabilir. Uygun yollardan kullanılması durumunda bağımlılık yapmaz tam tersine madde kullanımı için risk altında bulunan DEHB hastalarının tedavi edilmesi bağımlılıktan koruyucudur. Dikkat eksikliği olmayan kişilerde performansı artırıcı etkileri kısıtlıdır.

## KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. (DSM-V). Washington, DC.
2. Willcutt, E. (2012). The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*, 9(3):490-9.

# KONUŞMA METİNLERİ

3. Polanczyk, G. V., Salum, G. A., Sugaya, L. S., Caye, A., & Rohde, L. A. (2015). Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(3), 345-365.
4. Ercan, ES., Kandullu, R., Uslu, E., ve ark. (2013). Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: a 4-year longitudinal study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 7;7(1):30.
5. Klein, R. G., Mannuzza, S., Olazagasti, M. A. R., Roizen, E., Hutchison, J. A., Lashua, E. C., & Castellanos, F. X. (2012). Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Archives of general psychiatry*, 69(12), 1295-1303.
6. Ercan, E. S., Suren, S., Bacanlı, A., Yazici, K. U., Callı, C., Ozyurt, O., ... & Rohde, L. A. (2016). Decreasing ADHD phenotypic heterogeneity: searching for neurobiological underpinnings of the restrictive inattentive phenotype. *European child & adolescent psychiatry*, 25(3), 273-282.
7. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (2007). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 46:894-921
8. Seixas, M., Weiss, M., & Muller, U. (2012). Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 26, 753-765.
9. Findling, RL. (2008). Evolution of the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a review. *Clin Ther.*;30(5):942-57.
10. Leonard, BE., McCartan, D., White, J. and King, DJ. (2004). Methylphenidate: A review of its neuro pharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum Psychopharmacol.*, 19: 151-80.
11. Arnsten, AF. (2006). Stimulants: therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology*; 31:2376-83.
12. Sonuga-Barke, E. J., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., Holtmann, M., ... & Dittmann, R. W. (2013). Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *American Journal of Psychiatry*, 170(3), 275-289.
13. Swanson, J., Baler, RD., Volkow, ND. (2011). Understanding the effects of stimulant medications on cognition in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: a decade of progress. *Neuropsychopharmacology*; 36(1):207-226.
14. Pietrzak, RH., Mollica, CM., Maruff, P., Snyder, PJ. (2006). Cognitive effects of immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*; 30, 1225-1245
15. Molina, BS., Flory, K., Hinshaw, SP., Greiner, AR., Arnold, LE., Swanson, JM., Hechtman, L., Jensen, PS., Vitiello, B., Hoza, B., Pelham, WE., Elliott, GR., Wells, KC., Abikoff, HB., Gibbons, RD., Marcus, S., Conners, CK., Epstein, JN., Greenhill, LL., March, JS., Newcorn, JH., Severe, JB., Wigal, T. (2007). Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*;46:1028-1040
16. Biederman, J., Petty, C. R., Dolan, C., Hughes, S., Mick, E., Monuteaux, M. C., & Faraone, S. V. (2008). The long-term longitudinal course of oppositional defiant disorder and conduct disorder in ADHD boys: findings from a controlled 10-year prospective longitudinal follow-up study. *Psychological medicine*, 38(7), 1027-1036.
17. Faraone, S. V., Biederman, J., Morley, C. P., & Spencer, T. J. (2008) Effect of stimulants on height and weight: A review of the literature. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(9), 994-1009
18. CADDRA (2011). Canadian Attention Deficit Disorder Resource Alliance(2011), Canadian ADHD Practice Guidelines, Third Edition.
19. Biederman, J., Spencer, T. J., Monuteaux, M. C., & Faraone, S. V. (2010). A naturalistic 10-year prospective study of height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder grown up: sex and treatment effects. *The Journal of pediatrics*, 157(4), 635-640.
20. Espadas, M., Insa, I., Chamorro, M., & Alda-Diez, J. A. (2018). Side effects of methylphenidate in children and the young. *Revista de neurologia*, 66(5), 157-162.
21. Biederman, J., Spencer, T. J., Wilens, T. E., Prince, J. B., & Faraone, S. V. (2006). Treatment of ADHD with sti-

# KONUŞMA METİNLERİ

- mulant medications: response to Nissen perspective in the New England Journal of Medicine. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 45(10), 1147-1150.”
22. Hennissen, L., Bakker, M. J., Banaschewski, T., Carucci, S., Coghill, D., Danckaerts, M., ... & Nagy, P. (2017). Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine. *CNS drugs*, 31(3), 199-215.
  23. Mukaddes MN. Yaşam boyu dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve eşlik eden durumlar. Mukaddes MN, editör. Fiziksel Hastalıklar ve DEHB Komorbiditesi. 1.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri;2015. p.136-41
  24. Gücüyener, K., Erdemoğlu, AK., Şenol, S., Serdaroğlu, A., Soysal, S., Koçkar, AI. (2003). Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *J Child Neurol*; 18:109-12.
  25. Fosi, T., Lax-Pericall, MT., Scott, RC., Neville, BG., Aylett, SE. (2013). Methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder in young people with learning disability and difficult to treat epilepsy: evidence of clinical benefit. *Epilepsia*;54:2071-81.
  26. Cohen, S. C., Mulqueen, J. M., Ferracioli-Oda, E., Stuckelman, Z. D., Coughlin, C. G., Leckman, J. F., & Bloch, M. H. (2015). Meta-analysis: risk of tics associated with psychostimulant use in randomized, placebo-controlled trials. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(9), 728-736.
  27. Vastag, B. (2001). Pay attention: Ritalin acts much like cocaine. *JAMA*, 286(8):905-906.
  28. Teter, CJ., McCabe, SE., Cranford, JA., et al. (2005). Prevalence and motives for illicit abuse of prescription stimulants in an undergraduate student sample. *J Am Coll Health*;53: 253-262.
  29. Wilens, TE., Adler, LA., Adams, J., et al. (2008). Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*;47:21-31.
  30. Bagot, KS., Kaminer, Y. (2014). Efficacy of stimulants for cognitive enhancement in non-attention deficit hyperactivity disorder youth: a systemic review. *Addiction*;109:547-557
  31. Ozen, ME., Orum, MH., Kalenderoglu, A., Atmaca, M. (2018). Attention-deficit/hyperactivity disorder in patients attending remedial treatment due to substance use disorder in Adiyaman University Training and Research Hospital. *Psychiatry and Behavioral Sciences*; 8: 57-62.
  32. Lee, PC., Niew, WI., Yang, HJ., Chen, VC., Lin, KC. (2012). A meta-analysis of behavioral parent training for children with attention deficit hyperactivity disorder. *Res Dev Disabil*. Nov-Dec;33(6):2040-9.
  33. Ozturk, Y., Akay, A. (2015). Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders. *Turkiye Klinikleri Child Psychiatry-Special Topics*; 1 (1): 64-67.
  34. Wilens, TE., Morrison, NR. (2012). Substance-use disorders in adolescents and adults with ADHD: focus on treatment. *Neuropsychiatry (London)*;2(4):301-312.
  35. Pliszka, S., (2007). Issues AWGoQ. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 46:894-921.
  36. Wolraich, M., et al. (2011). Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management, ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*;128:1007-1022.
  37. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2018). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management.
  38. Weyandt, LL., Marraccini, ME., Gudmundsdottir, BG., Zavras, BM., Turcotte, KD., Munro, BA., Amoroso, AJ. (2013). Misuse of prescription stimulants among college students: A review of the literature and implications for morphological and cognitive effects on brain functioning. *Exp Clin Psychopharmacol*; 21(5):385-407
  39. Dussault, C. L., & Weyandt, L. L. (2013). An examination of prescription stimulants misuse and psychological variables among sorority and fraternity college populations. *Journal of Attention Disorders*, 27(2), 87-97.
  40. Faraone, S. V., Rostain, A. L., Montano, C. B., Mason, O., Antshel, K. M., & Newcorn, J. H. (2019). Systematic Review: Nonmedical Use of Prescription Stimulants: Risk Factors, Outcomes, and Risk Reduction Strategies. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*.

# KONUŞMA METİNLERİ

## KURUMSAL BAKIMDA TECRÜBENİN ÖNEMİ

### NİL TEKİN

AÇSHB NARLIDERE HUZUREVİ YAŞLI BAKIM VE REHABİLİTASYON MERKEZİ, İZMİR

#### Dünya Yaşlanıyor, Ülkemiz Yaşlanıyor

Tüm dünyada gelişmiş ülke örnekleri başta olmak üzere insanların yaşam süresi artmakta ve doğum oranları hızla azalmaktadır. Bu durumun iyi bilinen bir sonucu olarak tüm dünyada yaşlı nüfus da hızla artmaktadır. 2012 yılında dünya nüfusu 7 milyara ulaştığında 562 milyon kişi (% 8'i) 65 yaş ve üzerindedir. 2025 yılına kadar 65 yaş ve üzeri 236 milyon yeni nüfus artışı beklenirken 2050'ye kadar dünyada toplam nüfusun yalnızca %34 oranında artacağı öngörülmektedir. Böylelikle bu dönemde yaşlı nüfus artışının iki kata ulaşacağı ortaya çıkmaktadır.

Dünya bu kadar yaşlanırken ülkemizde durum nasıldır? Halen Avrupa ülkelerine göre ülkemiz daha genç nüfus oranına sahip olduğu görülmektedir. Ancak bu bizi yanıltmasın, çünkü çok hızla yaşlanan ülkeler arasında yer almaktayız. Türkiye'de 65 yaş ve üzeri nüfusun 2014 yılında tüm nüfusa oranı % 8 iken, 2018 verilerine göre %8.8'e ulaşmıştır. Son 5 yıldaki verilere baktığımızda %16 lık bir artış gözlenmektedir. 65 yaş ve üzeri nüfus rakamlarındaki artışla Türkiye yaşlı bir toplum kategorisine hızla girmektedir.

Kronik hastalıklar yaşlı nüfusun artmasıyla daha sık görülmektedir. Kronik hastalıklarda tam olarak iyileşme olmazken tedavilerle hastalıklı yaşam süresi uzamaktadır. Yaşlanan insanın kronik hastalıklarla yaşam sürecinde yaşam kalitesinin artırılması önemli bir konudur. Yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik değerlendirmelerde özellikle yaşlı nüfusun diğer yaş gruplarından farklılıklarını ve kendine özgü özelliklerini iyi bilmek gerekir.

Bu süreçte bireyin öz bakımında ve günlük yaşam aktivitelerinin sürdürülmesinde destek gereksinimleri ortaya çıkmaktadır. Bu itibarla yaşam süresinin artmasıyla yaşlılara sunulacak sağlık hizmetleri, sosyal hizmetler ve bakım alanları gereksinimleri de artmaktadır. Sağlık ve sosyal hizmet sunumlarını değişen dünya koşulları ile birlikte değerlendirmek gerekir. Komşu ilişkilerinin gelişmiş olduğu kırsal yaşam alanlarının sosyal iletişimin azaldığı kentlerde apartmanlarla değişimi, kentleşme ile birlikte sosyal yaşam değişiklikleri yalnız yaşayan yaşlı sayısında artmaya neden olmuştur. Ulaşılabilir sağlık hizmeti, sosyal destek ve bakım gereksinimleri yaşam kalitesinde belirleyici unsurlar olarak ön plana çıkmıştır.

#### Kurumsal Bakım

Yaşlıların genel olarak kronik sağlık sorunları ve araya giren akut problemleri nedeniyle hastanede uzun süre kalma eğilimi vardır. Kronik hastalıklardaki yeti yitimleri ile birlikte engellilik hali bakım gereksinimleri oluşturabilmektedir. Bu bakım süreçleri tıbbi ve sosyal konular içermektedir. Süreçte ilerleyen hastalık ve bakım süreci uzun süreli bakım uygulaması gerektirdiğinden kurumsal bakım ihtiyacını arttırmaktadır. Bu sürecin yönetiminde kısa ve uzun dönemli kurumsal bakım hizmetleri verilebilmektedir. Ancak bağımlı yaşlıların en temel olarak uzun dönemli bakım gereksinimi olduğu görülmektedir.

'Kurumsal bakım evde bakımın karşısı değildir. Gelişmiş uygulama örneklerinde bakım alanları birbiri arasında geçişler gösterir. Bireyin ihtiyacına göre bakım alanları belirlenir. Kurumsal bakım evde bakım hizmetlerini destekler ve kolaylaştırabilir.'

Sık kurumsal bakım gereksinimi olanlar arasında Alzheimer hastaları gelmektedir. Alzheimer Hastalığında bakım



# KONUŞMA METİNLERİ

gereksinimi hastalığın ilerleyen evrelerinde giderek artmaktadır. Bakım verenlerin çoğunlukla eşler, çocuklar veya diğer aile üyeleri ve özellikle kadınlar olduğu bilinmektedir. Kronik ve kötüleşen hastalık seyri bakım verenlere güçlükler yaşatmaktadır. Çevre ilişkisi azalmış, ileri evre ve bağımlılık düzeyi artmış hastalarda kurumsal bakım alanları uygun bakım desteği verebilmektedir. Ülkemizde artan ihtiyacı gösteren birçok veri vardır. Örneğin Türkiye Alzheimer Derneği'nin İzmir ve Mersin şubelerinin eğitim aktiviteleri sırasında yapılan çalışmanın sonuçları iyi bir göstergedir. Çalışmaya katılanların yaklaşık yarısının düşüncesi demans hastalarını profesyonel bir evde bakım ekibiyle evde bakmak olurken, aynı oranda katılımcı şartlar uygunsa Alzheimer hastalarının bakımevinde kalmasının uygun olacağı görüşünü ifade etmişlerdir.

Kurumsal bakımın iyi örneklerinde Alzheimer hastalarında olduğu gibi bakım sorunlarını iyi yönetebileceği yaşam kalitesini hasta ve aile açısından arttırabileceği öngörülmektedir. Ülkemizde, yaşlılara ve engellilere yönelik yatılı kurum hizmetleri Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı Engelli ve Yaşlı Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne bağlı faaliyet gösteren merkezler yanı sıra özel ve diğer kamu kurum ve kuruluşlarındaki kurumlar aracılığıyla sunulmaktadır.

## **Kurumsal Bakım Hizmetleri Tecrübemizde Belli Başlı Konular:**

- Bakım alanları sağlık ve sosyal hizmet sunumlarının bütünleşik olarak çalışması gerektiği alanlar. Örneğin huzurevlerinde sosyal hizmet uygulamaları daha ağırlıklıyken, bakımevlerinde sağlık hizmet sunumu daha ağırlıklıdır.
- Hizmetlerin eğitimli ve yeterli sayıda personelden oluşacak tecrübeli bir ekip tarafından verilmesi çok önemlidir.
- İnterdisipliner ekip çalışmasının yapılması hizmet sunumunun başarısında temeldir. Bu gerçekten birbirini iyi tanıyan ve sürekliliği sağlanan bir ekip olmalıdır.
- Ülkemizde birçok iyi uygulama örneğinde ekiplerin kendine göre bilgi ve tecrübesi mevcuttur. Genel olarak kurumsal bakımda hizmet sunucularının ayakta ve yataklı sağlık hizmet sunucularıyla örtüşen ve tamamen farklılaşan uygulamaları vardır.
- Birinci basamak sağlık kuruluşu olarak değerlendirilmesine karşın, birinci basamak sağlık hizmetlerinde yer almayan, 24 saat hemşire gözlemi, yatan hasta izlemi ve bazı özel tedavilere olanak tanınması, kronik hastalık yönetimi, palyatif bakım uygulamaları ile ikinci basamak sağlık hizmeti özelliklerini de taşımaktadır.
- Kurumsal bakım çalışması sağlığın diğer uygulama alanlarına göre daha farklı tükenmişliğe neden olan unsurlar barındırmaktadır. Hizmet verilen yaşlılarda belirgin bir iyilik halinin çoğunlukla olmaması, özellikle Alzheimer hastalarının davranışsal bozukluklarıyla baş etmenin getirdiği tükenmişlik, kurumların çalışma koşulları gibi birçok nedenle sağlık çalışanlarının kurumsal bakım alanlarında çalışmayı cazip bulmaması, interdisipliner ekibin oluşturulmasında ve sürdürülmesinde güçlükler yol açabildiği de tüm dünyada bilinen bir gerçektir.
- Kurumsal bakımda çalışmak manevi olarak getirdikleri ve iş doyumunu yanında, tüm dünyada sağlık hizmetinde çalışanlar için cazibe alanını oluşturmamakta, talep oldukça sınırlı kalmaktadır.
- Toplumda kurumsal bakımla ilgili giderek azalsa da hala ön yargılı yaklaşımlar ve özellikle çok zorlu bir işi özveriyle yapan bakım personeline potansiyel suçlu bakışı defansı ve tükenmişliği arttırmaktadır.
- Buna karşın son yıllarda 'Çiğ gibi artan yaşlı bakım ihtiyacı' sosyal bir sorun olarak ülkemizde giderek daha fazla tartışılmaktadır.
- İkinci ve üçüncü basamakta bakım personellerinin çok az sayıda bulunması itibarıyla, bakım alanından hastane yatışları sonrası hastalarda taburculuklarında ciddi basınç ülserleri gibi bakım sorunlarıyla baş edilmeye çalışılmaktadır.
- Yalnızca ikinci ve üçüncü basamak sağlık hizmet bakış açısıyla personele verilen uygulama eğitimleri çoğu zaman eksik yönler barındırmaktadır.
- Yıllardır özellikle yaşlı bakım ve rehabilitasyon alanlarında 'Kurumsal Bakımda Palyatif Bakım Uygulamaları' nın iyi uygulama örnekleriyle yapıldığı gözlenmektedir.
- Yatağa bağımlı yaşlı sayısı da onların yaşam süreleri de hızla artmaktadır.
- Yaşam Kalitesi yaşamın her döneminde önemini korumaktadır. PEG le beslenen 15 yıldır yatağa bağımlı yaşlıda

# KONUŞMA METİNLERİ

basınç ülserlerinin önlenmesi yanında yaşam sonu dönemde iyi uygulama örnekleri önem kazanmaktadır.

- Korunmanın giderek daha fazla tartışılması gerekmektedir. Aşılar yatağa bağımlı bir yaşlıda enfeksiyonlara bağlı ölümleri ve hastane yatışlarını önemli ölçüde azaltmaktadır.
- 90 yaş ve hatta 100 yaş üstünün giderek bakım alanlarında sayısı artmaktadır. Ancak bu yaş gruplarına özgü tedavi ve bakım uygulamalarındaki farklılıklar ve öncelikler gereğince tüm dünyada bilimsel olarak da ortaya konamamış durumdadır.
- Dördüncül korunma günlük yaşamın bir parçası haline almaktadır. Gereksiz tıbbi uygulamalardan ve overmedikasyondan yaşlının korunması, önceliklerinin iyi belirlenmesi gerekmektedir.
- Bütüncül bakış açısı, birey merkezli ve aile yönelimli yaklaşımlar başarılı bir hizmet sunumunun sağlanması yanında, hizmet alanla veren arasındaki güveni de arttırmaktadır.

## Sonuç ve Öneriler:

Sonuç olarak geçmiş yıllarda, kurumsal bakımın, hizmet sunumundaki gelişmeler ile ülkemizde daha çok yalnız, bakıma muhtaç ve yoksul yaşlılara yönelik olduğu düşüncesinin değişmekte olduğu görülmektedir. Çünkü değişen ve gelişen gereksinimler ve hizmet sunumları ile ülkemizde yaşlı sağlığı, engellilik ve sosyal hizmet sunumunda birçok olanağın sağlandığı, algıları değiştiren, modern yaşam alanı modelleri görülmektedir. Kurumlar, aile ve toplumla bütünleşirken, sürekli ve etkin sağlık, sosyal hizmet sunumu ve rehabilitasyon olanakları ile evde bakımı desteklemeli, en önemlisi de yaşlıların ve engellilerin yaşam kalitesini arttırmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Wan He, Daniel Goodkind, and Paul Kowal U.S. Census Bureau, International Population Reports, P95/16-1, An Aging World: 2015, U.S. Government Publishing Office, Washington, DC, 2016.
2. Yıllara, yaş grubu ve cinsiyete göre nüfus, 1935-2017. 19.08.2019 tarihinde [www.tuik.gov.tr](http://www.tuik.gov.tr) adresinden erişildi.
3. Tekin N, Şahin HA. Birinci basamak hekimlerinin geriatrik hasta izlemindeki yeri: Geriatrik bakım merkezi örnekleri. Sendrom Dergisi 2006; 18(11): 61-4.
4. TUIK, "İstatistiklerle Yaşlılar",2019.
5. Kutsal YG. Yaşlanan dünya, yaşlanan toplum, yaşlanan insan. Hacettepe Toplum Hekimliği Bülteni 2003; 24:1-6.
6. Tekin, N, Dişçigil, G, Altunbaş, E. Demans hastalarının bakımı, toplumsal bakış açısı, davranış ve bilgi kaynakları, Turkish Journal of Geriatrics, 2011; 14(1): 35-39.
7. <https://ailevecalisma.gov.tr/> [www.tuik.gov.tr](http://www.tuik.gov.tr) adresinden 27.08.2019 tarihinde erişildi.
8. Tekin N. Gelişmiş bir dinlenme ve bakımevi modelinde terminal dönem yaşlı olgu ve yaşlı yakınına destek programı örneği. Turkish Journal of Geriatrics 2011; 14 (3) 273-275.
9. Tekin N, Dişçigil G. A Novel model of comprehensive geriatric care center in Turkey. Middle East Journal of Age and Aging 2007; 4(1): 24-25.

# **KONUŞMA METİNLERİ**

## **RATIONAL DRUG USE / RATIONAL USE OF MEDICINES / JUDICIOUS USE OF MEDICINES / JUDICIOUS AND APPROPRIATE USE OF MEDICINES / JUDICIOUS PRESCRIBING /JUDICIOUS PRESCRIBING AND DEPRESCRIBING**

**MELTEM KOCA**

HACETTEPE UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, DIVISION  
OF GERIATRICS

Polypharmacy has been shown to be related to serious consequences for patients and health care system. To summarize, it is associated with decreased quality of life, increased risk of adverse drug events, drug interactions, inappropriate drug use including underuse and nonadherence to drug therapy, injurious falls, frailty, delirium, institutionalization and even mortality [1,2]. When the negative consequences of polypharmacy in terms of health care system are focused, increased costs and burden on the health care system, increased medical errors and decreased physician functionality due to the workflow impairment are seem the most prominent ones.

Even though awareness on polypharmacy and its clinical results has increased significantly, there is no consensus on its definition yet. In several studies, a cutoff for the number of used medications was given to define polypharmacy. Among them, "concurrent use of 5 or more drugs" is the most commonly reported definition [3], although numerical definitions range from "2 or more" to "11 or more" in different studies. Moreover, in some of these studies, a few terms like "minor, moderate, major, excessive" were included to define polypharmacy according to its severity. With safety and conformity to indications points of view, polypharmacy has also definitions like "use of a number of drugs in excess of which is clinically indicated" or "the use of an excessive number of inappropriate drugs". Even though, over-the-counter (OTC) drugs, dietary supplements and topical medications are not always included in studies about drug use of patients, keeping in mind the fact that these products are probably more potent than supposed by both patients and health care professionals, and may have important interactions with prescribed drugs, evaluation of polypharmacy should include all of the concomitantly used medications by the patients.

Although there are scanty studies on the factors leading to polypharmacy, it seems mainly due to the development in health care services. With the development of new technologies and therapies and improvements in health care, life expectancy at birth is increasing globally. This increase results in growing of the number of older adults with multiple chronic medical conditions. Additionally, increasing use of preventive medicine practices whether primary or secondary, has contributed to polypharmacy [2]. Other factors shown to be associated with polypharmacy might be listed as follows: increasing age, female gender, clinical conditions like diabetes mellitus, depression, heart disease, obstructive pulmonary disease, chronic pain [2,4]; frailty, mental health conditions, cognitive impairment [5,6]; lack of a primary care physician and admissions to multiple subspecialist physicians, inadequacies of medical records and certain prescribing practices [1,2].

World population is aging rapidly that in 2018, geriatric population outnumbered children under five years for the first time in history and according to 2019 revision of the United Nations World Population Prospects report, by

# KONUŞMA METİNLERİ

2050 16% of world population will be over age 65 which means one in six people in the world will be 65 years or above up from one in eleven (9%) in current state [7]. Among the numerous implications of the growth of geriatric population, increasing rates of polypharmacy and potentially inappropriate medication prescribing is of particular importance for the reason that polypharmacy as a geriatric syndrome itself, has serious consequences that might result in many geriatric syndromes to occur or worsen. Due to the trend of increasing prevalence of most of the chronic diseases with age and the high prevalence of co-occurrence of multiple chronic diseases (comorbidity) in older individuals, judicious use of medicines is one of the foremost subjects both for daily clinical practice and research in Geriatrics.

In the United States, the prevalence of polypharmacy (concurrent use of 5 or more medications) among older adults was 67.1% according to the study conducted by Qato et al in 2016, and it had increased significantly in previous five years [8]. Beyond its high frequency in geriatric population, age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes, presence of several geriatric syndromes and wide interindividual variability, makes prescribing to older adults a more complicated issue and requires a more sophisticated and holistic approach to polypharmacy.

There are several tools to assess the quality of prescribing. Implicit tools are judgement-based and thus less reliable. Explicit tools have clear criteria defining lists of potentially inappropriate drugs to be deprescribed and/or appropriate and beneficial drugs that should be used safely to avoid underprescription. Beers [9], ACOVE (Assessing Care of Vulnerable Elders) [10], STOPP (Screening Tool Of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatments) criteria [11] are the examples to the most commonly used explicit tools. None of these tools is excellent or able to handle all aspects of inappropriate prescribing. Upon this, according to the Cochrane review, which was reported in 2018, it is unclear whether interventions to improve prescribing practices serve the purpose [12]. At this point, a very recent review by Fialová et al, handles the subject of inappropriate medication use in older adults focusing on four problematic area: 1. Underrepresentation of older adults in trials and "evidence-biased geriatric medicine", 2. Ageism in healthcare society and "age-blind" prescribing, 3. Frequent use of inappropriate medications and 4. Frequent underuse of beneficial nonpharmacological approaches [13] frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies. The review reveals that evidence from clinical trials including geriatric population insufficient to help decision making on individualization of drug treatment when prescribing to older adults and emphasizes age-blind approach may constitute one of the main factors leading to continuing high frequency of polypharmacy and prescription of potentially inappropriate medications.

Despite the challenges of rational prescribing as a geriatrician, the basic principles to optimize drug therapy in clinical practice have still a lot to benefit patients. These principles may be listed as follows:

1. Review the current and full medication list including OTC drugs and dietary supplements.
2. Assess the drugs according to the indications and deprescribe all the eligible drugs considering benefit-risk ratio and clinical features of the patient.
3. Always consider adverse drug effect in differential diagnosis of an emerging sign or symptom. Be aware of the risk of prescription cascade!
4. Try the nonpharmacological alternatives before prescribing a new drug, if possible.
5. Obey the "start low, go slow" rule.
6. Do not withhold any beneficial medication, only because of the advanced age of the patient.

**Keywords:** rational drug use, judicious prescribing, ageism

## References

1. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D (2019) Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *American Family Physician* 100 (1)
2. Hovstadius B, Petersson G (2012) Factors leading to excessive polypharmacy. *Clinics in geriatric medicine* 28 (2):159-172

# KONUŞMA METİNLERİ

3. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE (2017) What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC geriatrics* 17 (1):230-230. doi:10.1186/s12877-017-0621-2
4. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S (2009) Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons. *Drugs & aging* 26 (6):493-503
5. Lunskey Y, Modi M (2017) Predictors of psychotropic polypharmacy among outpatients with Psychiatric disorders and intellectual disability. *Psychiatric Services* 69 (2):242-246
6. Pesante-Pinto JL (2017) Clinical Pharmacology and the Risks of Polypharmacy in the Geriatric Patient. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics* 28 (4):739-746
7. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Prospects. The 2019 Revision*. United Nations. Available from: <<https://population.un.org/wpp/Publications/>> [26 August 2019]
8. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC (2016) Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA internal medicine* 176 (4):473-482
9. Panel AGSBCUE, Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, Pezzullo L, Epplein JJ (2019) American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 67 (4):674-694
10. Shrank WH, Polinski JM, Avorn J (2007) Quality indicators for medication use in vulnerable elders. *Journal of the American Geriatrics Society* 55:S373-S382
11. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P (2015) STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and ageing* 44 (2):213-218
12. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, Hughes C (2018) Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (9)
13. Fialová D, Laffon B, Marinković V, Tasić L, Doro P, Sóos G, Mota J, Dogan S, Brkić J, Teixeira JP, Valdiglesias V, Costa S, project ftEH, IS WbgHcsfhaotECA (2019) Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies). *European Journal of Clinical Pharmacology* 75 (4):451-466. doi:10.1007/s00228-018-2603-5

# KONUŞMA METİNLERİ

## DEMANS HASTALARINDA BESENME VE DESTEK TEDAVİSİ

### ÖZGÜL OCAK

DEPARTMENT OF NEUROLOGY, FACULTY OF MEDICINE, CANAKKALE ONSEKİZ MART UNIVERSITY,  
CANAKKALE, TURKEY

**Giriş:** Tıp bilimindeki ilerlemelere rağmen demans hastalığının kesin tedavisi yapılamamıştır. Bu yüzden demans hastalığı için koruyucu yaklaşımlar oldukça önemlidir. Beslenme demans hastalığı için en önemli koruyucu yaklaşımlardan biridir. Bu çalışmada, demans hastalarında beslenme nasıl olmalıdır ve bu hastalara verilecek destek tedaviler nelerdir anlatılacaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Demans, kronik ve ilerleyici entellektüel kapasitenin azalması ile birlikte bellek, algılama, hesaplama, problem çözme, yargılama, konuşma ve soyut düşünme gibi bilişsel işlevlerden en az ikisinde bozukluk oluşması ile karakteriz edilir. Bilişsel işlevlerde bozukluğa bağlı olarak kişinin günlük yaşam aktivitelerinde bozukluk oluşur (Hanağası, 2010). Demans primer ve sekonder olarak iki alt tipe ayrılır (Tablo 1).

**Tablo 1:** Primer ve sekonder demans tipleri (Öztürk, 2010)

Primer (Nörodejeneratif)	Sekonder
Alzheimer hastalığı	Vasküler demans
Frontotemporal Demans Pick hastalığı	- Multi-infarkt demans
- Non-spesifik fokal atrofiler	- Binswanger hastalığı
- Kromozom 17-FTD	- Stratejik infarkt demansı
- ALS-FTD	- Serebral otozomal dominant arteriopati subkortikal infarktlar (CADASIL)
Hareket bozukluğu ve demans	- Posta noksik
- LewyCsimcikli Demans	Normal basınçlı hidrocefali
- Parkinson Hastalığı Demansı	Toksik-Metabolik demanslar
- Prog resif supranükleer felç	- Wemicke-Korsakoff hastalığı
- Huntington hastalığı	- B12 vitamin eksikliği
- Kortikobazal dejenerasyon	- Nikotinik asit eksikliği
- Spinoserebellar ataksiler (bazı fbrmlan)	- Hipotiroidi
- ALS-Parkinson-demans kompleksi	- Kronik karadğer hastalığı
- Wilson hastalığı	- Organik çözücülere maruz kalma
- Multistem atrofi	- İlaçlar
- Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon	- Alkolizm
Prion hastalıkları	İnfeksiyonlar
- Creutzfeldt-Jacob hastalığı	- Herpes Simplex ansefaliti
- Gerstma nn-Strâussler-Scheinker	- Nörosinliz
- Fatal familyal insomni	- Kronik menenjitler
Diğer	- Subakut sklerozan panensefalit
- Nöronal seroid lipofuskinosis	- Progresif multifokal lökoensefalopati
- Gaucher hastalığı	- HIV-demans kompleksi
- Niemann-Pick hastalığı	- Whipple hastalığı
- Ajiñofilik grain hastalığı	Kafa içi yer kaplayıcı hastalıklar ve travma
- Mitokondriyel hastalıklar	- Neoplazi
	- Subdural hematom
	- Dementia pujilistika
	Otoimmün-inflammatuar hastalıklar
	- Multipl skleroz
	- Behçet hastalığı
	- Sarkoidoz
	- Sistemik vaskülitler
	- Primer sinir sistemi vaskuliti
	- Paraneoplastik limbik ensefalit
	- Nonvaskülitik otoimmün inflammatuar meningoensefalit

# KONUŞMA METİNLERİ

## DEMANS VE BESLENME

Beslenme amiloid plak oluşumu üzerinde etkilidir. Akdeniz diyeti ve ketojenik diyetin AH (Alzheimer Hastalığında) nöroprotektif etkisi saptanmıştır (Stafstrom, 2012.). B grubu vitaminlerin eksikliğinde bilişsel fonksiyonun bozulduğu ve B kompleks vitamin desteği ile AH'nın başlangıcının geciktirilebildiğini ve AH hastalarında ilerlemenin yavaşladığı gösterilmiştir (Douaud, 2013). B, D ve E vitamin desteğinin AH'da bilişsel fonksiyon kaybını azalttığı saptanmıştır (Remington, 2009; Annweiler, 2010). Beden Kitle İndeksi (BKİ)'nin yüksek ya da çok düşük olması demans için risk oluşturmaktadır. Obezite insülin direncini artırarak aşırı insülin salgılanmasına ve amiloid beta salgısında artışa sebep olur (Scheltens, 2009). Balık yağının Aβ birikmesini önlediği kanıtlanmıştır. Bu etkiyi transthyretin salınımını artırarak sağladığı düşünülmektedir. Transthyretin amyloid taşıyıcı proteindir ve beyinden kana amiloidi taşır ve birikmesini önler (Friedland,2003).

Demans hastalarında GIS (gastrointestinal sistem) mikrobiotasıda bozulmuştur bu yüzden diyetle probiyotik eklenmesi kognitif fonksiyonları olumlu etkiler (Akbari, 2016). Demans tedavileri, semptomatik ve destekleyici tedavilerdir. Demans hastalarında özellikle ileri evrelerde görülen yeme bozuklukları hastada malnütrisyon, enfeksiyonlara, hastane başvurularında artışa, yara iyileşmesinde gecikmelere, hastanede kalış süresinde uzamalara, düşme ve kırıklara neden olabilmektedir.

Demans hastalarında malnütrisyonun tanınması için tarama testleri kullanılabilir. Beslenme durumunun değerlendirilmesinde; Subjektif Global Değerlendirme (SGA), MNA(Mini Nütrisyon Değerlendirme Testi) sık kullanılanlardır (Tablo 2).

**Tablo 2:** Mini Nütrisyon Değerlendirme Testi (T.C. Sağlık Bakanlığı)

	0	1	2	3	Puan
1. Vücut kitle indeksi	<19	19-21	21-23	>23	
2. Kilo kaybı (son 3 ayda)	>3 kg	Bilmiyor	1-2	Yok	
3. Son 2 ayda psikososyal bir stress veya akut bir hastalık geçirdiniz mi?	Evet		Hayır		
4. Mobilite	Yatak veya tekerlekli sandalye bağımlı	Ev dışına çıkmıyor	Düzenli olarak dışarı çıkıyor		
5. Nöropsikolojik problemler	Ciddi demans veya depresyon var	Hafif demans veya depresyon	Problem yok		
6. Son 3 ayda, iştah kaybına bağlı gıda alımında azalma var mı? (sindirim, çiğneme veya yutma problemi)	Ciddi iştah kaybı var	Orta derecede iştah kaybı var	İştah iyi		
			İlk Skor*		
*İlk Skor Sonucuna Göre Yorum: 12 - 14 puan: Normal beslenme durumu 8 - 11 puan: Malnütrisyon riski altında 0 - 7 puan: Malnütrisyon riski altında					

## SONUÇ

Demans hastalarında beslenme ile yaşam kalitesi arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Demans hastalarında bilinç bozukluğu, yutma problemleri, postür bozukluğu, azalmış mobilizasyon, iletişim problemleri, depresyon ve görsel algısal bozukluklar nedeniyle yeme ve içme yeteneklerini bozulabilir. Beslenme bozukluğu görülen demans hastalarında ileri değerlendirme yöntemleri kullanılarak tedavi planlanması önemlidir. Demans hastalarında beslenme bozukluklarına aile bireyleri, hemşire, doktor ve diyetisyen işbirliği ile müdahale yapılmalıdır.

# KONUŞMA METİNLERİ

## TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN MEN

### İŞILAY TAŞKALDIRAN

DEPARTMENT OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, ANKARA RESEARCH AND EDUCATION HOSPITAL, ANKARA, TURKEY

Osteoporosis is a common disease that is characterized by low bone mass with microarchitectural disruption and skeletal fragility, resulting in an increased risk of fracture. Although not as frequent as women, it is an important cause of morbidity and mortality in men. Mortality rates for hip fractures or other major fractures are higher in men than in women. Unfortunately men are less likely to receive treatment after fracture. Most common causes of osteoporosis in men are hypogonadism, glucocorticoid treatment, gastrointestinal diseases, vitamin D deficiency, drugs, alcohol. The treatment of osteoporosis in men consists of lifestyle measures and drug or hormonal therapy. Lifestyle measures include weight-bearing exercise and avoid smoking and using heavy alcohol. Men with osteoporosis should receive adequate vitamin D and calcium supplements. For men with osteoporosis and hypogonadism, testosterone therapy is firstly recommended if there is no contraindication. In hypogonadal men, since fracture-reducing effect of testosterone treatment is not clear, men with high fracture risk can also be given medications in addition to testosterone treatment like bisphosphonates, teriparatide, denosumab. For the treatment of men with osteoporosis who do not have hypogonadism or who cannot use testosterone, pharmacologic therapy is recommended. T-score below -2.5 or fragility fracture, or high-risk men with T-scores between -1.0 and -2.5, pharmacologic therapy was suggested. In men, oral bisphosphonates (alendronate or risedronate) are suggested as first-line therapy. IV bisphosphonates are recommended for those who cannot tolerate oral bisphosphonate therapy. Zoledronic acid (ZA) is the only IV bisphosphonate which is recommended in men. Denosumab can be used in cases where other treatments are unable to use or unsuccessful or with impaired renal function. In men with **severe** osteoporosis (low BMD [T-score <-2.5] and at least one fragility fracture) who continue to fracture after one year of bisphosphonate therapy, parathyroid hormone (PTH) therapy is recommended. Patients can be monitored with BMD measurements.



# KONUŞMA METİNLERİ

## SPONDİLOARTRİT (SPA)

### DERYA KAŞKARI

İSTANBUL BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Ortak özellikler taşıyan bir grup kronik iltihabi romatizmal hastalıktır. SpA adı altında, başta AS olmak üzere reaktif artrit, psöriyatik artrit (sedef romatizması), iltihabi barsak hastalığına eşlik eden artrit ve sınıflandırılmayan SpA yer alır

**Ortak özellikler:** Çoğunlukla omurga ve sakroiliyak eklemleri etkileyerek bel, sırt, boyun ve kalçanın arka kısımlarında ağrı ve tutukluğuna neden olur. Sakroiliyak eklemlerdeki iltihabi süreç = sakroiliyit ; bu grup hastalıkların ana özelliğidir. Bazen halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybı ortaya çıkabilir.

**Diğer ortak özellikler:** Bağların ve kas kirişlerinin kemiğe yapıştığı yerlerde entezit olarak adlandırılan enflamasyon (ağrı, şişlik ve bazen kızarıklık), gözün beyaz kısmında birkaç gün veya daha uzun süren kızarıklık, ağrı veya bulanık görme (Üveit). Ortak deri ve mukoza bulguları (sedef, eritema nodozum denilen bacak ön yüzde ortaya çıkan ağrılı ve kızarık sertlikler, ağızda aft denilen yaralar), Ailesel yatkınlık, Romatoid faktör (RF), anti-CCP antikor ve anti nükleer antikor (ANA) gibi romatizmal testlerin negatifliği'dir.

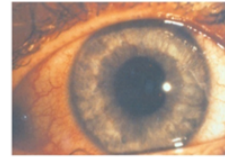
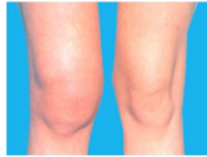
**Görülme sıklığı:** Ülkemizde her 1.000 kişiden yaklaşık olarak 5'inde AS görülürken, her 100 kişiden 1'inde SpA olduğu tahmin edilmektedir.

### Spondiloartritler:

#### Tanıda Kullanılan Karakteristik Parametreler I

Semptomlar

İnflamatuvar  
Bel ağrısı



Görüntüleme



Lab

ESH/CRP

Hasta öyküsü

NSAİİ'a iyi yanıt



# KONUŞMA METİNLERİ

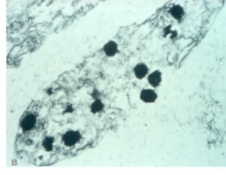
## Spondiloartritler: Tanıda Kullanılan Karakteristik Parametreler II

Genetik

HLA-B27  
pozitif

aile  
öyküsü

Yatkınlık kazandıran/  
eşlik eden  
hastalıklar



Enfeksiyonlar\*



psöriyazis



Crohn hastalığı

\*Sinoviyal membranda Chlamydia için pozitif boyanma<sup>1</sup>

1. Schumacher HR et al. Arthritis Rheum 1988;31:937-946



## Aksiyal Spondiloartrit için (SpA) ASAS sınıflama kriterleri

Bel ağrısının süresi  $\geq 3$  ay olan ve başlangıç yaşı  $< 45$  yaş olan hastalarda

**Görüntülemelerde sakroiliit\***

artı

$\geq 1$  SpA bulgusu<sup>#</sup>

VEYA

**HLA-B27**

artı

$\geq 2$  SpA Bulgusu<sup>#</sup>

<sup>#</sup>SpA bulguları

- İnflamatuar bel ağrısı
- artrit
- entezit (topuk)
- üveit
- daktilit
- psöriyazis
- Crohn/Kolit
- NSAİİ iyi yanıt
- SpA için aile öyküsü
- HLA-B27
- artmış CRP

<sup>\*</sup>Görüntülemelerde Sakroiliit

- MRG'de aktif (akut) inflamasyon SpA ile ilişkili sakroiliit için oldukça fazla fikir vericidir
- Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit

n=649 bel ağrılı hasta;

Duyarlılık: 82.9%, Özgünlük: 84.4%

Sadece görüntüleme: Duyarlılık: 66.2%, Özgünlük: 97.3%

Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783 (izin ile)



# KONUŞMA METİNLERİ

## ANKİLOZAN SPONDİLİT

Omurga ve leğen kemiğindeki eklemleri tutan, özellikle bel bölgesinde hareket kısıtlılığı yapan, kronik (süregelen) bir romatizmal hastalıktır. Omurganın hareketini sağlayan eklem ve bağlarda hastalığa bağlı gelişen iltihap, hasara neden olarak omurga ve leğen kemiğindeki eklemlerin birkaçının ya da tümünün birbiri ile kaynaşmasına neden olabilir ki bu duruma ankiloz adı verilir.

Spondilit ise omurga kemiklerinin bulaşıcı olmayan iltihabıdır. Nedeni tam olarak bilinmeyen romatizmal bir hastalıktır. 20-35 yaşlar arasında başlar ve erkeklerde kadınlardan 3 kat daha sık görülür.

Bu tanıyı alan kişilerin çoğunda HLA-B27 adı verilen genetik bir belirteç saptanır. Fakat bu geni taşıyan her insanda Ankilozan Spondilit gelişmediği gibi Ankilozan Spondilit tanısı alan bir kişide de HLA-B27 saptanmayabilir.

Ülkemizde sağlıklı kişilerde yaklaşık olarak %7 olarak saptanmıştır.

HLA-B27(+) insanların sadece %2'sinde AS gelişmektedir; bu nedenle tarama testi olarak kullanılmaz.

Hastalığın temel belirtisi 3 aydan daha uzun zamandır olan istirahatle artan bel ağrısıdır.

Hastalar özellikle sabahları ilk yataktan kalktıkları zaman fazla olan bel ağrısı ve belde, kalçada tutukluk hissinden yakınır. Bu tutukluk ve ağrı hissi hastalar günlük aktivitelerine başladıktan sonra azalmaya başlar. Omuz, diz ve bilek eklemlerinde ağrı ve şişmeler olabilir.

### AS'de enflamatuvar tipte bel ağrısı;

40 yaşından önce başlaması, sinsi başlangıç göstermesi, üç ay ve daha uzun süreli olması,

dinlenmeyle, özellikle gecenin 2. yarısında veya sabaha karşı ortaya çıkması ve hareketle azalması, yarım saatten daha uzun süren sabah tutukluğunun/katılığının olması ve steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar olarak bilinen çok iyi yanıt vermesi'dir.

Kadınlarda omurga bulguları genellikle daha hafif seyrederek ve şekil bozukluğuna yol açmaz ve daha sık olmak üzere bazen, belde veya sırtta etkilenme olmadan, boyunda başlayan hastalık da ortaya çıkabilmektedir.

### Tanı

Kan tahlillerinin tanıda pek yeri yoktur. İltihabi testler yüksek veya normal olabilir.

Tanı genellikle muayene ve direkt grafilerle konulabilmektedir. Bazen hastalığın erken evresinde kalça eklemine yönelik tomografi veya MR çekilmesi gerekebilir.

### Tedavi

Son 20 yılda gelişen tedavilerle bu hastalığın tedavisi mümkün olup omurgada eğiklik engellenebilmektedir. Ancak sürekli kontrol gerekmektedir. Erken tanı ve tedavi, ağrı ve eklem ve bağların birbiriyle kaynaşması sonucunda gelişen hareket kısıtlılığının önlenmesinde önemlidir. Hastalığa yönelik yapılacak egzersizlerin ve fizik tedavinin de vücut postürünün korunmasında çok faydalı olduğu bilinmektedir.

Ağrının ve kısıtlılığın azaltılmasında steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar kullanılmaktadır.

Hastalığı daha aktif olan ve özellikle omurga dışı eklem tutulumu olan hastalarda sulfasalazin, eklem içine steroid enjeksiyonu ve metotreksat adı verilen romatizmal ilaçlar kullanılabilir.

Bu tedavilere dirençli veya yan etkiler nedeniyle bu ilaçları kullanamayan aktif ankilozan spondilitli hastalarda Biyolojik Ajanlar adı verilen ilaç seçenekleri de mevcuttur.

### PSÖRİYATİK ARTRİT

Sedef hastalığı toplumda %2 civarında görülür.

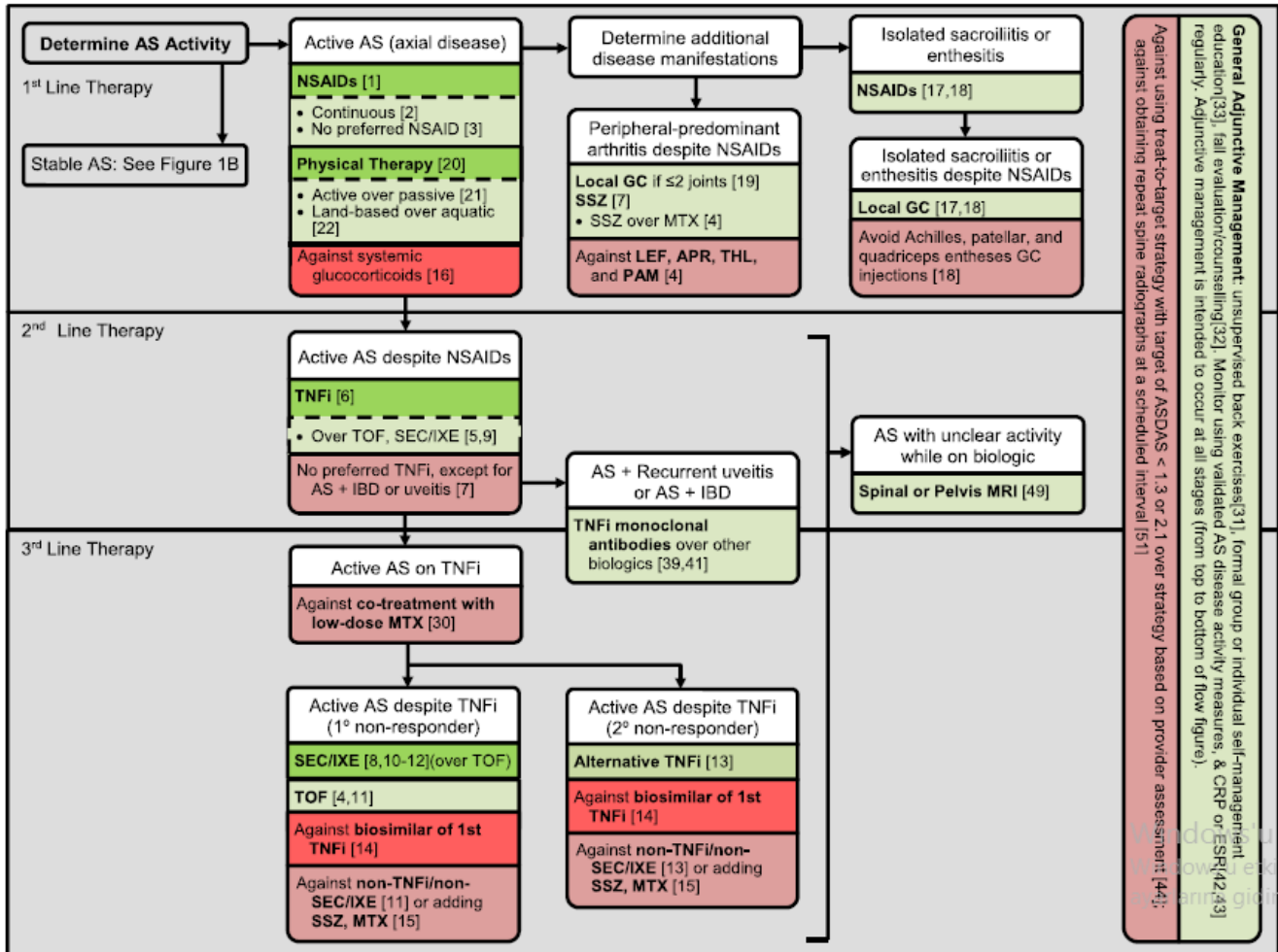
# KONUŞMA METİNLERİ

**Psöriyatik artrit** yani sedef romatizması da, sedef hastalığı olan her 10 kişiden 1 tanesinde gelişir. Hastalık her yaşta başlayabileceği gibi, en çok 30 ve 50 yaşları arasında kendini gösterir.

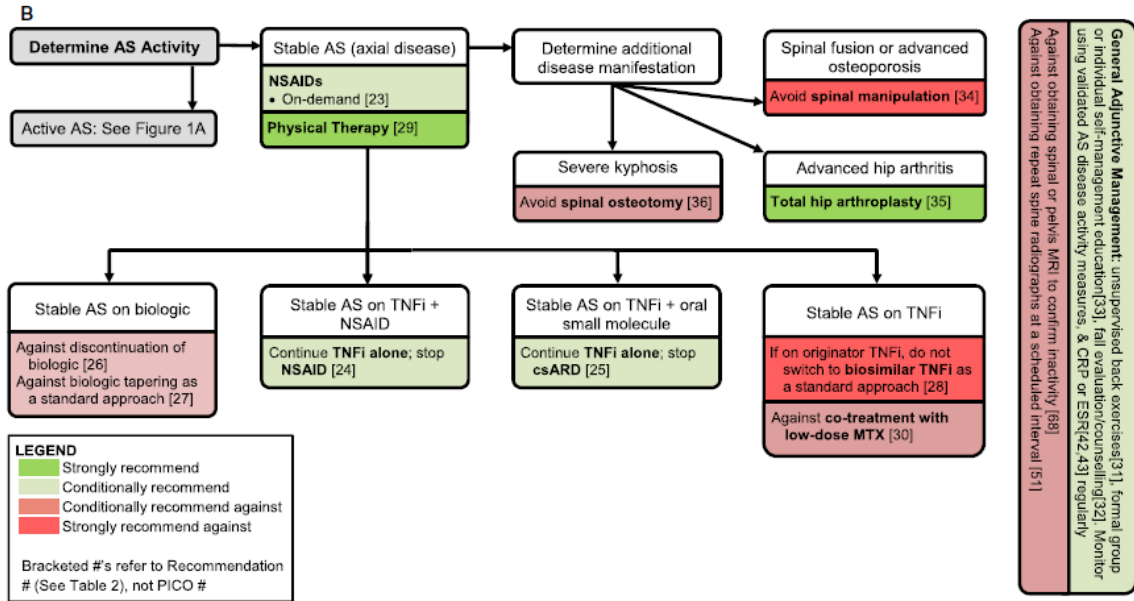
Pek çok eklem romatizması kadınlarda daha çok görülürken, sedef artritinde kadın ve erkeklerin hastalığa yakalanma oranları aynıdır.

Tanı koyarken hastaların detaylı bir muayenesi, her türlü tetkikten daha kıymetlidir. %20 hastada da önce romatizma başlar ve sonra sedef hastalığı gelişir. Bu tarz yakınmalarla gelen hastalara sorulacak en önemli sorulardan birisi de, ailesinde sedef hastalığı olup olmadığıdır. Hastalık romatizma boyutuyla kendini gösterdiğinde hastaların %80'inde beraberinde cilt hastalığı da mevcuttur. Ancak burada en önemli sorun, vücudun saçlı deri, karın, göbek, diz, kulak arkası, diz gibi kapalı bölgelerinde ve çok küçük olan sedef lezyonunun doktora söylenmemesi, fark edilmemesi, ayrıca da yoğun olan kliniklerde muayenenin hızla yapılması, ya da sedef olduğunun bilinmemesi nedeniyle, atlanmasıdır.

**Tedavi:** Hafif olarak sınıflandırdığımız hastalarda düzenli anti-romatizmal ağrı kesicilerin doğru planlaması bile yeterli olabilir. Benzer şekilde pek çok romatizmal hastalıkta kullanıldığı gibi metotreksat başta olmak üzere, leflunomide, sulfasalazine gibi ilaçlar verilir. Bu tedavilere cevap vermeyen hastalarda da, etanercept, adalimumab ve infliximab başlanmaktadır.



# KONUŞMA METİNLERİ



**Figure 1.** Summary of the main recommendations for the treatment of patients with **A**, active ankylosing spondylitis and **B**, stable ankylosing spondylitis. AS = ankylosing spondylitis; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; GC = glucocorticoid; SSZ = sulfasalazine; MTX = methotrexate; LEF = leflunomide; APR = apremilast; THL = thalidomide; PAM = pamidronate; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; TOF = tofacitinib; SEC = secukinumab; IXE = ixekizumab; IBD = inflammatory bowel disease; csARD = conventional synthetic antirheumatic drugs; ESR = erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive protein level; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; MRI = magnetic resonance imaging; PICO = population, intervention, comparison, and outcomes.

Windows'u Etkinleştiri  
Windows'u etkinleştirmek iç

## BIOLOGICAL TREATMENTS IN SPONDYLOARTHRITIS

MURAT TORGUTALP

DIVISION OF RHEUMATOLOGY, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, ANKARA UNIVERSITY  
FACULTY OF MEDICINE, ANKARA, TURKEY

### Introduction

Spondyloarthritis (SpA) is a family of diseases that includes axial spondyloarthritis (axSpA), psoriatic arthritis (PsA), inflammatory bowel diseases (IBD) related arthritis, reactive arthritis and undifferentiated arthritis [1]. The term axSpA includes both patients with radiographic sacroiliitis on plain radiograph according to the modified New York criteria [ankylosing spondylitis (AS)] and without plain radiographic changes [non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA)] [1]. PsA is an inflammatory arthritis related with psoriasis or its family history, and overlaps with peripheral SpA (pSpA) [2].

Although the exact pathogenesis of axSpA is currently unknown, various elements such as genetic background, lymphoid cells and intestinal microbiome include interactions with the anatomic structures that are disease targets [3]. The main cytokines in the pathogenesis of SpA are tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukin (IL)-17 and IL-23, and the major advances in this area have come from studies in which the blockage of these pathways were used [4].

Management recommendations for axSpA have been published by the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)/European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR)/ Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network [5, 6]. The Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) recommendations that have been published in 2015 and the EULAR 2015 update of 2012 guideline are the two main management guidelines for PsA treatment [7, 8].

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the first-line therapy for decreasing inflammation, pain and stiffness in patients with axSpA [5]. For mild PsA, NSAIDs with or without intraarticular steroid injection are recommended [7, 8]. According to the current treatment guidelines Metotrexate is used as a first-line conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug (csDMARD) in PsA [7, 8]. The efficacy of Leflunomide has been demonstrated in patients with PsA, it works well for joint symptoms but it is less effective than MTX for psoriasis [7, 8]. However, both MTX and LEF are not effective in the treatment of axSpA [9]. Sulfasalazine is more effective for the treatment of pSpA than for axSpA and it is rarely used treatment of PsA [5-8].

Functional impairment and reduced working productivity in axSpA patients have an influence on disease-related parameters and are associated with high disease costs [10]. According to its chronic nature, axSpA is related with an increase in direct and indirect treatment costs such as work disability and absenteeism [11]. PsA is also significantly associated with absenteeism and reduced productivity at work that causes a vicious cycle by affecting the disease activity and functional status of the patients [12].

### Tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF $\alpha$ ) inhibitors

TNF $\alpha$  inhibitors has generally changed the therapeutic area of rheumatology, particularly for SpA. Presently five TNF $\alpha$  inhibitors are available for the treatment of AS: infliximab (IFX), etanercept (ETN), adalimumab (ADA), goli-

# KONUŞMA METİNLERİ

mumab (GOL) and certolizumab pegol (CER) [1]. In addition to the axial symptoms, TNF $\alpha$  inhibitors are also effective in peripheral arthritis, enthesitis and extra-articular symptoms such as uveitis, psoriasis and IBD. Apart from IFX, European Medicines Agency (EMA) approved other TNF $\alpha$  inhibitors for treatment of nr-axSpA. The efficacy of TNF $\alpha$  inhibitors was also demonstrated in comparison with placebo in patients with PsA, and the benefits in these studies include not only reduction in arthritis activity but also improvement in physical function, health-related quality of life measurements and skin findings, many of which were preserved during follow-up [13]. The effects of TNF $\alpha$  inhibitors on radiographic progression in axSpA are still uncertain; a number of studies showed that TNF $\alpha$  blockade has no significant effect on radiographic progression in AS patients [14]. However, most recent evidences that include early-initiated long-term anti-TNF $\alpha$  therapy and good clinical response are associated with reduced radiographic progression [15-17]. A meta-analysis evaluating five randomized controlled trials in PsA showed that TNF $\alpha$  inhibitors are better than non-biologic treatments to control radiographic progression after 24 and 48 weeks of treatment [18].

## Interleukin-17 inhibitors

Th17 cells release a trademark cytokine called IL-17 that has six isoforms (A, B, C, D, E- also called IL25 and F) on stimulation with IL-23 [19]. IL-17A is the most active member of this family, and IL-17F has 50% homology with IL-17A, for this reason IL-17A and IL-17F share identical bases and signaling pathways.

## Secukinumab

*Secukinumab*, an IL-17A Immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody (mAb), is effective in patients with active AS and PsA, and has been licensed for the use in these patients in the United States (US) and Europe. The efficacy of secukinumab was firstly assessed in patients with PsA, clinical trials with secukinumab have shown not only improved signs and symptoms, but also reduced radiographic progression [20-24]. A similar clinical efficacy has also been observed in the treatment of AS [25-27].

## Ixekizumab

Ixekizumab is a humanized IgG4 monoclonal antibody that binds IL-17A with high affinity [28]. Ixekizumab is approved in the US and EU for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis and active PsA. In two randomized phase III trials (SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2) that enrolled patients with active PsA, ixekizumab had a significantly meaningful ACR20 response than placebo [29, 30]. Based on the long-term efficacy and safety data of the recently published SPIRIT-P1 trial; ACR 20, 50 and 70 responses were continued with 52-week on ixekizumab treatment and safety profile was similar with other ixekizumab related studies [31]. Results of two phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trials (COAST-V and COAST-W) investigating ixekizumab in the treatment of patients with AS were recently released [32, 33].

## Unmet need

Although TNF $\alpha$  and IL-17 inhibitors are the only biological DMARD (bDMARD) preferences used in axSpA, some patients may not respond to these drugs at all (primary or secondary treatment failure) or be unable to tolerate these drugs. The increased incidence of work disability and treatment costs are also important difficulties in patients with SpA. For these reasons, there is an unmet need for further treatment options, targeting other inflammatory pathways or cytokines.

Since both TNF $\alpha$  and IL17 inhibitor treatments show comparable efficacy by indirect assessment, first research objectives should be the optimal sequence of these drugs, the switching approach between these drugs and the possible combination therapy for axSpA [34].

In addition, targeting the IL-23/IL-17 pathway and the Th17 axis appears to be a rational and effective approach for the treatment of axSpA [35, 36]; in addition, small molecules such as phosphodiesterase (PDE) 4 inhibitors, janus-associated kinase (JAK) inhibitors, and A(3) adenosine receptors agonist CF101 are the other important targets in treatment of PsA [37].

## Summary

The therapeutic management of SpA has changed substantially over the past 15 years as a result of the emergence of biological therapies that are predominantly targeting TNF $\alpha$ , and it is still in progress. With the recent approval of the IL-17 inhibitor secukinumab, the current biological therapy of AS patients has gained another molecular target besides TNF $\alpha$ . TNF $\alpha$  inhibitors are useful for almost all manifestations of SpA, including articular and extra-articular involvement, whereas IL-17 blockade is not recommended in patients with history of IBD, and the effect of secukinumab is not clear for patients with uveitis. However, there are several different agents that can now be chosen to treat PsA such as ixekizumab, ustekinumab, apremilast, abatacept, and tofacitinib. There is an unmet need when patients become refractory to treatment with these drugs and/or when there is a contraindication for their use. Looking at clinical trials conducted in the past years, biologics proven to be effective in RA (rituximab, tocilizumab, tofacitinib and abatacept) and PsA (ustekinumab, apremilast, abatacept and tofacitinib) have not shown similar efficiency in axSpA patients. Finally, new drugs targeting the IL-17 / -23 axis and JAKs in phase II and III trials may expand the treatment options further. However, for SpA more data is needed to ensure the effectiveness of these new biologics.

## References

1. J. Sieper and D. Poddubnyy, Axial spondyloarthritis, *Lancet (London, England)* **390**, 2017, 73-84.
2. C.T. Ritchlin, R.A. Colbert and D.D. Gladman, Psoriatic Arthritis, *The New England journal of medicine* **376**, 2017, 957-970.
3. V. Ranganathan, E. Gracey, M.A. Brown, R.D. Inman and N. Haroon, Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions, *Nat Rev Rheumatol* **13**, 2017, 359-367.
4. N. Yeremenko, J.E. Paramarta and D. Baeten, The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis, *Curr Opin Rheumatol* **26**, 2014, 361-370.
5. D. van der Heijde, S. Ramiro, R. Landewe, X. Baraliakos, F. Van den Bosch, A. Sepriano, et al., 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* **76**, 2017, 978-991.
6. M.M. Ward, A. Deodhar, E.A. Akl, A. Lui, J. Ermann, L.S. Gensler, et al., American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis, *Arthritis Rheumatol* **68**, 2016, 282-298.
7. L.C. Coates, A. Kavanaugh, P.J. Mease, E.R. Soriano, M. Laura Acosta-Felquer, A.W. Armstrong, et al., Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis, *Arthritis Rheumatol* **68**, 2016, 1060-1071.
8. L. Gossec, J.S. Smolen, S. Ramiro, M. de Wit, M. Cutolo, M. Dougados, et al., European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update, *Ann Rheum Dis* **75**, 2016, 499-510.
9. J. Sieper and D. Poddubnyy, New evidence on the management of spondyloarthritis, *Nat Rev Rheumatol* **12**, 2016, 282-295.
10. J. Martindale, R. Shukla and J. Goodacre, The impact of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis on work productivity, *Best Pract Res Clin Rheumatol* **29**, 2015, 512-523.
11. R. Cooksey, M.J. Husain, S. Brophy, H. Davies, M.A. Rahman, M.D. Atkinson, et al., The Cost of Ankylosing Spondylitis in the UK Using Linked Routine and Patient-Reported Survey Data, *PLoS One* **10**, 2015, e0126105.
12. W. Tillett, G. Shaddick, A. Askari, A. Cooper, P. Creamer, G. Clunie, et al., Factors influencing work disability in psoriatic arthritis: first results from a large UK multicentre study, *Rheumatology (Oxford, England)* **54**, 2015, 157-162.
13. P.J. Mease, Biologic Therapy for Psoriatic Arthritis, *Rheum Dis Clin North Am* **41**, 2015, 723-738.
14. D. Poddubnyy and J. Sieper, Mechanism of New Bone Formation in Axial Spondyloarthritis, *Curr Rheumatol Rep* **19**, 2017, 55.



# KONUŞMA METİNLERİ

15. N. Haroon, R.D. Inman, T.J. Learch, M.H. Weisman, M. Lee, M.H. Rahbar, et al., The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis, *Arthritis Rheum* **65**, 2013, 2645-2654.
16. C. Molnar, A. Scherer, X. Baraliakos, M. de Hooge, R. Micheroli, P. Exer, et al., TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort, *Ann Rheum Dis* **77**, 2018, 63-69.
17. F. Maas, S. Arends, F.R. Wink, R. Bos, H. Bootsma, E. Brouwer, et al., Ankylosing spondylitis patients at risk of poor radiographic outcome show diminishing spinal radiographic progression during long-term treatment with TNF-alpha inhibitors, *PLoS One* **12**, 2017, e0177231.
18. R. Goulabchand, G. Mouterde, T. Barnetche, C. Lukas, J. Morel and B. Combe, Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, *Ann Rheum Dis* **73**, 2014, 414-419.
19. X. Song, X. He, X. Li and Y. Qian, The roles and functional mechanisms of interleukin-17 family cytokines in mucosal immunity, *Cellular & molecular immunology* **13**, 2016, 418-431.
20. I.B. McInnes, J. Sieper, J. Braun, P. Emery, D. van der Heijde, J.D. Isaacs, et al., Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial, *Ann Rheum Dis* **73**, 2014, 349-356.
21. P.J. Mease, I.B. McInnes, B. Kirkham, A. Kavanaugh, P. Rahman, D. van der Heijde, et al., Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis, *The New England journal of medicine* **373**, 2015, 1329-1339.
22. I.B. McInnes, P.J. Mease, B. Kirkham, A. Kavanaugh, C.T. Ritchlin, P. Rahman, et al., Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet (London, England)* **386**, 2015, 1137-1146.
23. L.C. Coates, P.J. Mease, L. Gossec, B. Kirkham, B. Sherif, C. Gaillez, et al., Minimal Disease Activity among Active Psoriatic Arthritis Patients Treated with Secukinumab: 2-year Results from the FUTURE 2 Study, *Arthritis care & research* **70**, 2018, 1529-1535.
24. P. Mease, D. van der Heijde, R. Landewe, S. Mpofo, P. Rahman, H. Tahir, et al., Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study, *Ann Rheum Dis* **77**, 2018, 890-897.
25. D. Baeten, J. Sieper, J. Braun, X. Baraliakos, M. Dougados, P. Emery, et al., Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis, *The New England journal of medicine* **373**, 2015, 2534-2548.
26. A.A. Deodhar, M. Dougados, D.L. Baeten, J. Cheng-Chung Wei, P. Geusens, A. Readie, et al., Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1), *Arthritis Rheumatol* **68**, 2016, 2901-2910.
27. J. Sieper, A. Deodhar, H. Marzo-Ortega, J.A. Aelion, R. Blanco, T. Jui-Cheng, et al., Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study, *Ann Rheum Dis* **76**, 2017, 571-592.
28. L. Liu, J. Lu, B.W. Allan, Y. Tang, J. Tetreault, C.K. Chow, et al., Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A, *Journal of inflammation research* **9**, 2016, 39-50.
29. P.J. Mease, D. van der Heijde, C.T. Ritchlin, M. Okada, R.S. Cuchacovich, C.L. Shuler, et al., Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1, *Ann Rheum Dis* **76**, 2017, 79-87.
30. P. Nash, B. Kirkham, M. Okada, P. Rahman, B. Combe, G.R. Burmester, et al., Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial,

# KONUŞMA METİNLERİ

*Lancet (London, England)* **389**, 2017, 2317-2327.

31. D. van der Heijde, D.D. Gladman, M. Kishimoto, M. Okada, S.S. Rathmann, S.R. Moriarty, et al., Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1), *J Rheumatol* **45**, 2018, 367-377.
32. D. van der Heijde, J. Cheng-Chung Wei, M. Dougados, P. Mease, A. Deodhar, W.P. Maksymowych, et al., Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial, *Lancet (London, England)* **392**, 2018, 2441-2451.
33. A. Deodhar, D. Poddubnyy, C. Pacheco-Tena, C. Salvarani, E. Lespessailles, P. Rahman, et al., Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: 16 Week Results of a Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial in Patients with Prior Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors, *Arthritis Rheumatol* [doi.org/10.1002/art.40753](https://doi.org/10.1002/art.40753), 2018.
34. D. Poddubnyy and J. Sieper, What is the best treatment target in axial spondyloarthritis: tumour necrosis factor alpha, interleukin 17, or both?, *Rheumatology (Oxford, England)* **57**, 2017, 1145-1150.
35. A. Paine and C.T. Ritchlin, Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis, *Curr Opin Rheumatol* **28**, 2016, 359-367.
36. J. Rademacher and D. Poddubnyy, Emerging drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, *Expert opinion on emerging drugs*, 2018, 1-14.
37. L. Costa, A. Del Puente, R. Peluso, M. Tasso, P. Caso, M.S. Chimenti, et al., Small molecule therapy for managing moderate to severe psoriatic arthritis, *Expert opinion on pharmacotherapy* **18**, 2017, 1557-1567.

# KONUŞMA METİNLERİ

## ADVERS RENAL EFFECTS OF ANTI-CANCER DRUGS

DİLEK GIBYELİ

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ - NEFROLOJİ

The relationship between kidney disease and cancer has been recognized for a long time, but a new nephrological sub-specialty, called 'onconephrology', has recently dealt only with this issue. Cancer patients may develop a variety of kidney lesions that impair not only the immediate survival but also limit the adequate treatment of the underlying malignant process (Table 1). These nephrological problems pose a significant challenge for both the oncologist and nephrologist.

### What are the nephrological problems encountered in cancer patients?

Renal disorders are common in cancer patients. Some patients exposed to nephrotoxic chemotherapeutic agents develop kidney injury, suggesting the presence of several factors that enhance patient risk for nephrotoxicity. These factors are innate drug toxicity, certain host characteristics and renal handling of the drug. In general, one or more of these factors combine to increase risk for kidney injury. In addition to the nephrotoxicity of anti-cancer agents, cancer patients frequently develop volume depletion and electrolytes derangements due to vomiting. Other nephrotoxic agents (non steroid anti-inflammatory drugs, antibiotics, contrast agents etc.) are also widely used in these patients

**Table 1.** Common clinical issues related to nephrological management in patients with cancer

Volume depletion
Acute kidney injury (AKI)
Sepsis and septic shock
Severe fluid and electrolytes derangements
Severe acid-base disorders
Hyponatraemia
Hypokalaemia
Hyperkalaemia
Hypercalcaemia
Renal toxicity of chemotherapeutic agents
Renal toxicity of non-chemotherapeutic drug treatments
Tumour lysis syndrome
Myeloma-related kidney injury
Tumour- or tumour treatment-related microangiopathies and glomerular diseases
Tumour- or tumour treatment-related nephritic syndrome
Stem-cell transplant-associated acute and chronic kidney injuries
Cancer-associated obstructive uropathies
Modifications of dosing of chemotherapy in patients with CKD and ESRD who have cancer
Management of nutrition and dialysis in patients with ESRD-receiving cancer therapy

# KONUŞMA METİNLERİ

## What are the mechanisms of anti-cancer drug-associated nephrotoxicity?

Kidneys are vulnerable to the development of drug toxicity due to their role in the metabolism and excretion of toxic agents. The kidneys receive close to 25% of cardiac output, and the renal tubules and proximal segment in particular have significant capacity for uptake of drugs via endocytosis or transporter proteins. The high rate of delivery and uptake results in high intracellular concentration of various substances that then undergo extensive metabolism, leading to formation of potentially toxic metabolites and reactive oxygen species (ROS). Numerous chemotherapy agents have been associated with various renal toxicities including tubulointerstitial damage, glomerular disease, electrolyte abnormalities, hypertension, and proteinuria (Table 2).

Identifying novel mediators that regulate the growth and death of cancer cells has facilitated the development of more effective anti-cancer agents that have revolutionized treatment options and clinical outcomes in cancer patient. However, many of the new agents often carry significant side effects, covering a whole spectrum of body systems, including sometimes serious disturbances of kidney function.

**Table 2.** Nephrotoxicity of common chemotherapy drugs

Type of nephrotoxicity	Agent	Common pathologic finding
Drugs with tubular toxicity	Cisplatin,	ATN, chronic interstitial fibrosis and cyst formation
	Ifosfamide	ATN
	Methotrexate, pemetrexed	Crystal nephropathy, ATN, AIN, tubular atrophy and interstitial fibrosis
	Ipilimumab	AIN
Drugs with glomerular toxicity and/or Drugs with renal vasculature toxicity	Gemcitabine Mitomycin Bevacuzumab VEGFR mTKI Sorafenib Axitinib Pazopanib	Thrombotic microangiopathy
	Sunitinib IFN	MCD/cFSGS
Drugs causing electrolyte abnormalities	EGFR antibody Cetuximab Panitumumab	Inhibition of TRMP6 in distal convoluted tubule
	Imatinib	Unknown

ATN, acute tubular necrosis; AIN, acute interstitial nephritis;; VEGFR mTKI, vascular endothelial growthfactormultitarget tyrosine kinase inhibitors; MCD/cFSGS, minimal change disease and/or collapsing-like focal segmental glomerulosclerosis; IFN; interferone , EGFR, epithelial growth factor receptor;

## 1. Agents With Predominantly Tubular Toxicity

### Platinum compounds

Prototype of platinum compound is cisplatin which is used a wide spectrum of tumors such as testicular, head and neck, ovarian, lung, cervical, and bladder cancers. Cisplatin injures multiple renal compartments, including blood vessels, glomeruli, and most commonly, the tubules. Nephrotoxicity is the dose-limiting toxicity of cisplatin. Cisplatin induces the production of ROS and inhibits several antioxidant enzymes, leading to oxidative stress injury. Tubulointerstitial injury is a predominant finding on pathological examination of human kidneys affected by cisplatin toxicity. Both proximal and distal tubules are affected, and in patients with AKI, there is usually acute tubular necrosis. AKI isa dose-related complication of cisplatin , it can be a functional decline in GFR or caused by TMA, but most commonly, it is a result of acute tubular injury/necrosis. In the distal nephron, cisplatin can impair

# KONUŞMA METİNLERİ

reabsorption of magnesium, causing refractory hypomagnesemia. Finally, water absorption in the collecting duct can be disturbed, resulting in a form of nephrogenic diabetes insipidus. Long-term cisplatin exposure may also cause cyst formation and interstitial fibrosis.

Carboplatin is also a platinum-based agent with a lower potential for nephrotoxicity compared with cisplatin. Oxaliplatin, another platinum compound, has no nephrotoxic effect.

## **Ifosfamide**

Ifosfamide is an alkylating agent used for certain cancers, including sarcomas, testicular cancer, and some forms of lymphoma. Ifosfamide induced acute nephrotoxicity commonly appears in the form of proximal tubular dysfunction and decreased glomerular filtration rate (GFR). Fanconi syndrome characterized by proximal tubular dysfunction with variable degrees of glucosuria in the setting of normoglycemia, renal phosphate and potassium wasting, proximal tubular acidosis, hypouricemia, and aminoaciduria has been reported in 5% of patients treated with ifosfamide. Renal disease may progress even after ifosfamide is discontinued and may lead to ESRD.

The difference in adverse effects for ifosfamide (nephrotoxicity) and cyclophosphamide (hemorrhagic cystitis), which are related compounds, is caused by the major toxic metabolite that they produce. Acrolein produced by cyclophosphamide is non-nephrotoxic, whereas chloroacetaldehyde produced by ifosfamide injures kidney tissue.

## **Methotrexate**

Methotrexate, a dihydrofolate reductase inhibitor, is widely used to treat especially high-grade lymphomas. Nephrotoxicity is a known complication of high-dose therapy (1–12 g/m<sup>2</sup>). Methotrexate and its major metabolite, 7-OH methotrexate, are filtered by the glomerulus and secreted by proximal tubules. Acute kidney injury (AKI) is primarily the result of acute tubular injury from precipitation of methotrexate/7-OH methotrexate in distal tubular lumens. Risk factors for nephrotoxicity include intravascular volume depletion, acid urine pH, and underlying kidney disease (GFR, 60 ml/min). Treatment is comprised of leucovorin rescue at 24–36 hours of methotrexate therapy to reduce nonmalignant cell injury.

## **Pemetrexed**

Pemetrexed is an antifolate agent that inhibits enzymes involved in purine/pyrimidine metabolism, thereby impairing RNA/DNA synthesis in tumors such as malignant mesothelioma and non-small cell lung cancer. Although its major adverse effects are myelosuppression and neutropenia, reversible AKI has been noted with high dose therapy (600 mg/m<sup>2</sup>). This drug is not metabolized significantly, and 70%–90% of the drug is excreted unchanged in the urine within the first 24 hours after administration. Pemetrexed nephrotoxicity has been described in several case reports: acute tubular necrosis, acute interstitial nephritis, nephrogenic diabetes insipidus/renal tubular acidosis and nephrogenic diabetes insipidus.

## **Ipilimumab**

Ipilimumab is a monoclonal antibody that has antitumor activity by targeting CTLA-4 and activating the immune system. Because of its immunomodulatory effects, ipilimumab has been associated with a number of immune-mediated side effects involving skin, liver, gastrointestinal tract, and endocrine system. Ipilimumab binds to human CD152 and enhances T-cell response, especially against tumor cells. Migration of activated T cells into the kidney leads to AKI. Renal involvement appears less common, but two cases of biopsy proven granulomatous acute interstitial nephritis and one case of lupus nephritis have been reported.

## **2. Agents With Predominantly Glomerular Toxicity**

### **a) Renal Vasculature: Thrombotic Microangiopathy**

#### **Gemcitabine**

Gemcitabine is a pyrimidine analog used in the treatment of a variety of solid tumors. Nephrotoxicity of this agent manifests as thrombotic microangiopathy (TMA), with a reported incidence ranging from 0.015 to 1.4%. The mechanism of gemcitabine-induced TMA has not been elucidated. Both direct endothelial injury and reduced ADAMTS-13

# KONUŞMA METİNLERİ

(von Willebrand factor protease) activity have been hypothesized to have a role. Acute TMA is characterized by fibrin microthrombi in arteries, arterioles and glomerular capillaries. Other features of acute TMA include mesangiolysis and vascular changes, such as mucoid material in the intima of arteries and arterioles.

Gemcitabine-induced TMA is relatively rare, with the major risk factors being previous therapy with mitomycin-C and total drug dose. Unfortunately, therapy is generally limited and mainly supportive, consisting of drug discontinuation, antihypertensive medications, and dialysis when indicated. Plasmapheresis has been used with minimal or no success. Eculizumab, a monoclonal antibody directed against the complement protein C5 approved for treatment of atypical hemolytic uremic syndrome, has been used to treat gemcitabine-induced TMA.

## **Mitomycin**

Mitomycin is an antitumor antibiotic isolated from *Streptomyces caesitosus* used for treatment of gastrointestinal and other solid tumors. It has been associated with life-threatening TMA with renal failure and microangiopathic hemolytic anemia. The propensity of mitomycin C to cause TMA has been well documented, with an incidence of 4–15%. Mitomycin nephrotoxicity is dose dependent. Therefore, mitomycin doses exceeding 40 mg/m<sup>2</sup> are not recommended.

## **Bevacizumab**

Bevacizumab is a blocking humanized monoclonal antibody directed against VEGF. Bevacizumab binds to the VEGF molecule, preventing it from binding to the receptor and inhibiting endothelial cell proliferation and vessel formation. Nephrotoxicity of bevacizumab contains asymptomatic albuminuria, nephrotic syndrome, and thrombotic microangiopathy. These findings are not surprising, because VEGF is produced by renal visceral epithelial cells and binds to VEGF receptors located on glomerular endothelium and mesangium, as well as peritubular capillaries. Although a number of renal lesions have been described with the anti angiogenesis drugs the predominant histopathology is TMA. Other lesions described on kidney biopsy include focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), membranoproliferative GN, glomerular endotheliosis, cryoglobulinemic GN, nonspecific immune complex GN, and acute interstitial nephritis.

## **b) Glomerulus: Podocytopathy**

### **IFN**

Chronic IFN therapy is associated with clinical renal disease, which seems to be associated primarily with podocyte injury. Minimal change disease has been described with both IFN- $\alpha$  and - $\beta$ . Especially Collapsing FSGS and the other forms of FSGS constitutes another form of podocytopathy that can complicate IFN therapy. The mechanism of podocyte injury with IFN is incompletely understood. A number of putative mechanisms have been put forward. A direct IFN effect on the podocyte is possible through receptor binding and activation that promotes two potential injurious effects: (1) altered cellular proliferation and metabolism of the podocyte and (2) increased podocyte oxidative capacity and increased MHC class II antigen expression. Indirect IFN effects on the podocyte may also contribute to the development of FSGS. IFNs activate adaptive immune mechanisms that increase macrophage activation—an example is hemophagocytic syndrome, which is associated with collapsing FSGS.

## **c) Antiangiogenic Agents With Predominantly Glomerular Toxicity**

In more recent years several studies have been performed in cancer patients with the so-called targeted drugs, mostly molecules interfering with tumour-associated pathways of angiogenesis. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a proangiogenic factor that binds to a family of VEGF receptors (VEGFRs), with tyrosine kinase activity (TKR). The receptor binding triggers intracytoplasmic signaling pathways, leading to proliferation of endothelial cells and pericytes, recruitment of endothelial cell precursors, and growth of capillaries. In the kidneys, VEGF is expressed in podocytes, signals glomerular endothelial cells, and regulates survival of podocytes via autocrine mechanisms. VEGF maintains podocyte cytosolic calcium concentration and selective barrier to macromolecules. In addition, VEGF influences blood pressure by up-regulating the synthesis of nitric oxide in the vascular endothelium and increasing the production of prostacycline resulting in vasodilatation.

# KONUŞMA METİNLERİ

Several classes of antiangiogenic therapies targeting VEGF pathway are now available. Bevacizumab is a blocking humanized monoclonal antibody directed against VEGF. Another class is represented by a group of drugs known as small molecule multitarget tyrosine kinase inhibitors (mTKIs). These agents inhibit VEGFR and a number of other TKRs and include sunitinib, sorafenib, axitinib, and other drugs.

The renal effects of VEGF inhibition have been studied in murine models. When the VEGF gene is deleted only from podocytes in mice, they become hypertensive and proteinuric. In humans, a similar spectrum of disorders has been associated with VEGF inhibition. Hypertension, proteinuria, and TMA have all been reported after VEGF inhibition.

Major side effect of mTKI therapy is hypertension. In a meta-analysis of 13 clinical trials that included 4,999 patients with renal cell carcinoma (RCC) and other malignancies treated with sunitinib, the incidence of all-grade hypertension was 21.6% and high grade was 6.8%. In phase 2 trials of axitinib proteinuria, all-grade proteinuria was reported in 18%–36% of subjects. Proteinuria and nephrotic syndrome due to sunitinib or sorafenib have been described in a number of case reports and one case series. In these publications, proteinuria of up to 20g /24h has been reported, usually in association with new or worsening hypertension. These side effects generally resolved after discontinuation of mTKI.

The effects of anti-VEGF antibody therapy on blood pressure were recently reviewed in a meta-analysis of seven randomized clinical trials that included 1,850 patients treated with bevacizumab. Proteinuria was also more common in treated patients.

The HTN associated with anti-VEGF agents is mediated via several mechanisms. Decreased nitrous oxide leading to endothelial dysfunction and capillary rarefaction, pressure natriuresis, and decreased lymph-angiogenesis leading to volume overload are proposed mechanisms that cause the HTN, but sometimes additional classes of agents are required for management. Choice of antihypertensive agents should be individualized, with angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE I) or angiotensive receptor blocker (ARB) inhibition as first-line options and calcium channel blockers as a reasonable second choice.

TMA is the predominant glomerular lesion associated with anti-VEGF antibody therapy. However, concurrent mesangial IgA deposits, cryoglobulinemic glomerulonephritis, and immune complex-mediated focal proliferative glomerulonephritis have also been reported.

### 3. Agents Associated With Electrolyte Abnormalities

The epidermal growth factor receptor (EGFR) belongs to a family of receptor tyrosine kinases that includes three other members (erbB2/HER-2, erbB3/HER-3 and erbB4/HER-4). Animal and human studies showed that EGFR was expressed mainly in distal, collecting and proximal tubules. It also was detected in glomerular capillary walls, mesangial and parietal epithelial cells, and peritubular capillaries and arterioles. Urinary magnesium wasting is the major adverse renal effect of anti-EGFR agents.

Anti-EGFR agents related hypomagnesaemia is due to the induction of a loss of function mutation in the epithelial Mg<sup>2+</sup> channel TRPM6 (transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 6), one of the main tubular magnesium channels in the distal collecting tubular cells. Analysis of data from cetuximab-related clinical trials with renal hypomagnesaemia suggests the hypothesis that blockade of EGFR induced a mutated-like TRPM6 syndrome. Oral and intravenous magnesium supplementation are often required to reduce cramping, arrhythmias and other related electrolyte disturbances (hypokalaemia).

#### Cetuximab

Cetuximab is a chimeric monoclonal antibody against EGF receptor (EGFR) used to treat various epithelial malignancies, including colorectal, head/neck, breast, and lung cancers. Cetuximab-induced hypomagnesemia results from a renal leak of magnesium. Magnesium reabsorption in the distal convoluted tubule is, in part, dependent on

# KONUŞMA METİNLERİ

EGF binding its receptor on the basolateral membrane. More than one-half of patients develop hypomagnesemia with cetuximab, and nearly 100% of patients have some decline in serum magnesium concentrations.

Risk factors for hypomagnesemia include duration of cetuximab therapy, older age, and baseline magnesium concentration.

## **Panitumumab**

Panitumumab is a monoclonal antibody similar to cetuximab. In the original trials, this agent was not associated with any nephrotoxic effects. Panitumumab is also complicated by hypomagnesemia (36%) but of less severe grade, because only 3% developed grade 3/4 hypomagnesemia. Overall, there should be close Mg monitoring strategies in patients receiving EGFR agents.

## **Erlotinib**

Compared to cetuximab and panitumumab, the next few agents discussed here (erlotinib, gefitinib, and afatinib) are TKIs that affect the EGFR. Erlotinib is a small-molecule TKI that blocks the activity of the EGFR tyrosine kinase, a key regulator of intracellular signaling pathways crucial for cancer cell survival. Erlotinib can influence magnesium handling, but its effect on the systemic magnesium concentration seems less potent than that observed with antibody-based EGFR inhibitor. A more recent, small phase 1 study of 25 patients using erlotinib in gliomas found a 30% incidence of hypophosphatemia. The mechanism of erlotinib-induced hypophosphatemia is unclear, but might involve sodium phosphate cotransporters in the proximal tubule.

## **How can we detect renal toxicity of anti-cancer agent?**

Evaluation of renal function is therefore of utmost importance in the cancer patient before any treatment is initiated. This is all the more important because of the well-known decline in renal function with age and the increasing prevalence of elderly cancer patients. Primarily for reasons of convenience, the most common method for evaluation of renal function is at present the estimation of the patient's glomerular filtration rate by equations (e.g. Cockcroft-Gault, the abbreviated MDRD and CKD-EPI) based upon a stable SCr concentration. The caveats associated with the use of these formulae in cancer patients have previously been discussed. The SCr concentration may be falsely low in cancer patients owing to cachexia, low muscular mass or fluid overload, which may lead to substantial errors in the estimation of the GFR. Despite these limitations, the abbreviated MDRD formula has become the reference method in cancer patients[

## **AKI in the Cancer Patient**

AKI is an important complication of cancer and its treatment. With increasingly complex cancer treatment protocols and drugs and the growing emphasis on a team approach to cancer care, it is critical for nephrologists to stay informed about new developments in the new field of onco-nephrology. Both nephrologists and oncologists need to be aware of the unique causes of AKI in this population and its optimal management.

Acute kidney injury (AKI) has a significant impact on outcomes of cancer patients, including mortality and morbidities. Unfortunately, apart from prophylactic measures, no effective treatment for this syndrome is known. Therefore, early recognition of AKI not only can provide better opportunities for preventive interventions, but also opens many gates for research and development of effective therapeutic options.

Over the last few years, several new AKI biomarkers have been discovered and validated to improve early detection, differential diagnosis, and differentiation of patients into risk groups for progressive renal failure, need for renal replacement therapy (RRT), or death. Except of serum creatinin and urine output, these novel AKI biomarkers include neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule 1 (KIM-1), liver-type fatty acid-binding protein, interleukin 18 (IL-18), insulin-like growth factor-binding protein 7, tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP2), calprotectin, urine angiotensinogen (AGT), and urine microRNA. Nevertheless, each of these biomarkers has its own advantages and shortcomings. Although no new biomarker has been universally accepted for routine use in clinical practice, some of the biomarkers are locally available for clinical use (e.g. NGAL in Eu-



# KONUŞMA METİNLERİ

rope, L-FABP in Japan, [TIMP-2]×[IGFBP7] in the USA). Additionally, KIM-1 is approved by the FDA for preclinical drug development.

## Conclusion

As a number of effective but potentially nephrotoxic chemotherapeutic regimens are released into clinical practice, oncologists and consulting nephrologists should be familiar with their adverse renal effects. These effects include the clinical and histopathologic manifestations of renal toxicity. Clinicians should also be well versed in preventive measures available for the various chemotherapy regimens, as well as effective treatment options for nephrotoxic consequences.

## REFERENCES

1. Lameire N. Nephrotoxicity of recent anti-cancer agents. *Clin Kidney J* (2014) 7:11–22
2. Glezerman IG and EA. Jaimes, *Onco-nephrology curriculum: Chapter 11. Chemotherapy and Kidney Injury. American Society of Nephrology 2016*
3. Jhaveri KD, Wanchoo R, Vipulbhai S et al. Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review. *Kidney Int Rep*(2017) 2,108–123
4. Perazella MA. Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 (7): 1713–1721.
5. Izzedine H and Perazella MA. Adverse kidney effects of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* (2017) 32: 1089–1097
6. V Kesik, E Demirkaya, M Buyukpamukcu. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker in ifosfamide induced chronic renal failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19: 4851-4857.
7. AQ. Lam and BD. Humphrey *Onco-Nephrology: AKI in the Cancer Patient. Clin J Am Soc Nephrol* 7: 1692–1700, 2012
8. Kashani K, Cheungpasitporn W and Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55(8): 1074–1089.
9. Bunel V, Tournay Y, Baudoux T et al. Early detection of acute cisplatin nephrotoxicity: interest of urinary monitoring of proximal tubular biomarkers. *Clinical Kidney Journal*, 2017, vol. 10, no. 5, 639–647

# KONUŞMA METİNLERİ

## SODYUM GLUKOZ CO-TRANSPORTER 2 (SGLT2-İ) İNHİBİTÖRLERİ'NDE KARDİYOVASKÜLER GÜVENLİK

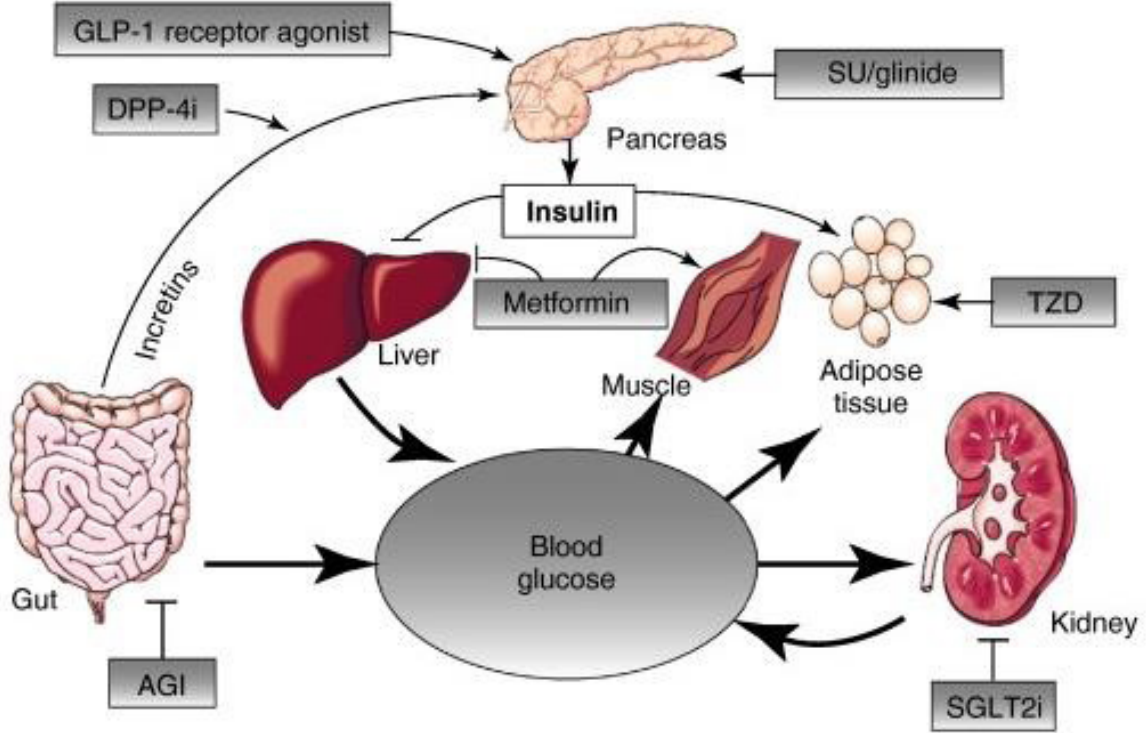
SELİN AYCAN

MANİSA ŞEHİR HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

### SGLT2 İNHİBİTÖRLERİ

Sodyum-glukoz ortak taşıyıcıları (co-transporter) 2 (SGLT2) böbreklerde bulunup, glukoz geri alımında önemli rol oynamaktadır. SGLT2 inhibisyonu, diabetes mellitus tedavisinde, insülden bağımsız bir mekanizma kullanılarak idrardan glukoz atılımı ve enerji kaybının gerçekleştiği yeni bir strateji olarak karşımıza çıkmaktadır. SGLT2 inhibitörleri yakın zamanda tedaviye girmiş olup tip 2 diyabet tedavisinde yeni bir sınıfı oluşturmaktadır.

### SGLT2-İ ETKİ MEKANİZMASI



TRENDS in Pharmacological Sciences

# KONUŞMA METİNLERİ

	Empagliflozin (Jardiance®)	Dapagliflozin (Forziga®)	Canagliflozin (Invokana®)	Ertugliflozin (Steglatro®)
Firma	BI/Eli Lilly	Astra Zeneca	Janssen	Merck
Onaylanma Yılı	ABD:2014 EU:2014 JP:2014 TR: 2017	ABD:2014 EU:2012 JP:2014 TR: 2015	ABD:2013 EU:2013 JP:2014 TR: -	ABD: 20 Aralık 2017 EU: - TR: -
Dozlar	10mg 25mg	5mg (TR'de yok) 10mg	100mg 300mg	5 mg 15 mg
t <sub>1/2</sub>	10-19 st	17 st	12-15 st	16.6 st
Başlama	GFH >60 ml/dk	GFH >60 ml/dk	GFH >60 ml/dk	GFH >60 ml/dk
Kullanım	GFH >45 ml/dk	GFH >60 ml/dk	GFH >45 ml/dk	GFH >30 ml/dk

## KARDİYOVASKÜLER GÜVENLİK

FDA Endüstri Klavuzu; Aralık 2008 de Tip 2 Diabetes Mellitus tedavisine yönelik yeni bir antihiperglisemik ilacın güvenilirliğini belirlemek amacıyla Endokrinoloji ve Metabolik İlaçlar Danışma Kurulu risk değerlendirilmesine ilişkin klavuz yayınlamıştır.

Antihiperglisemik ilaç geliştirilirken kardiyovasküler (KVS) risk üzerindeki etkilerin daha kapsamlı araştırılması gerekir. Tedavinin kardiyovasküler riskinde kabul edilemez artışla sonuçlanmadığının gösterilmesi tavsiye edilmiştir.

Kardiyovasküler olaylar için daha yüksek risk taşıyan hastaların çalışmaya dahil edilmesi (İlerlemiş KV Hastalığı olan hastalar, yaşlı hastalar ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar) ve çalışma süresinin 2 yıl ve daha uzun olması önerilmiştir.

## SGLT2-İ KARDİYOVASKÜLER GÜVENLİK ÇALIŞMALARI

	EMPA-REG OUTCOME <sup>®1</sup>	CANVAS Program <sup>2</sup>	DECLARE- TIMI 58 <sup>3,4</sup>	VERTIS CV <sup>5</sup>
	Empagliflozin vs plasebo	Kanagliflozin vs plasebo	Dapagliflozin vs plasebo	Ertugliflozin vs plasebo
<b>Yayınlanma tarihi</b>	2015	2017	2018	N/A
<b>Hasta Sayısı</b>	7020	10,142	17,160	8000
<b>Dahil edilme kriteri</b>	Mevcut vasküler komplikasyonlar	Mevcut KV komplikasyonlar veya ≥2 KV risk faktörü	Mevcut KV komplikasyonlar veya ≥2 KV risk faktörü	Mevcut vasküler komplikasyonlar
<b>Primer Sonlanım</b>	3P-MACE	3P-MACE	3P-MACE KV Ölüm veya KY bağlı hospitaslizasyon	3P-MACE
<b>Diğer Sonlanımlar</b>	3P-MACE; 4P-MACE bağımsız bileşenleri KY bağlı hospitaslizasyon; Tüm nedenlere bağlı ölüm	Tüm nedenlere bağlı ölüm, KV ölüm	Renal composite endpoint*; All-cause mortality	3P-MACE; 4P-MACE bağımsız bileşenleri KY bağlı hospitaslizasyon; Tüm nedenlere bağlı ölüm
<b>Ortalama Takip</b>	3.1 years	2.5 years	~4.5 years	6.1 years
<b>Başlangıç Tarihi</b>	2010	2009	2013	2013
<b>Tamamlanma Tarihi</b>	2015	2017	2018	2019 <sup>†</sup>

# KONUŞMA METİNLERİ

KV KORUMA  
Plaseboya karşı süperiyorite

KV GÜVENLİK  
Plaseboya karşı non-inferiyorite

KV RİSK ARTIŞI  
Plaseboya karşı inferiyorite

KV çıktı çalışmalarında bakılan birincil sonlanım noktaları

- ✓ 3P-MACE
- ✓ 4P-MACE

4

MACE: major adverse cardiac events

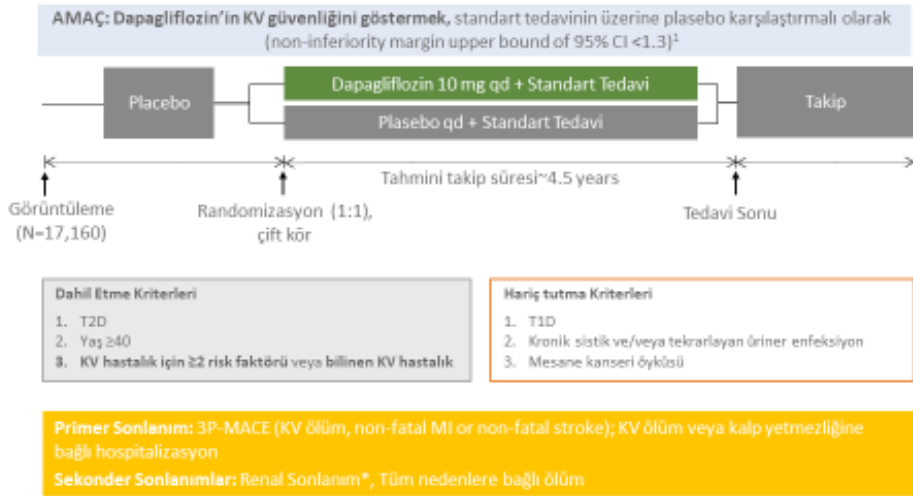
## 3P MACE NEDİR?

- Ölümcül olmayan MI
- Ölümcül olmayan inme
- KV Ölümler

## 4P MACE NEDİR?

- Ölümcül olmayan MI
- Ölümcül olmayan inme
- KV Ölümler
- Kararsız anjinyaya bağlı hospitalizasyon

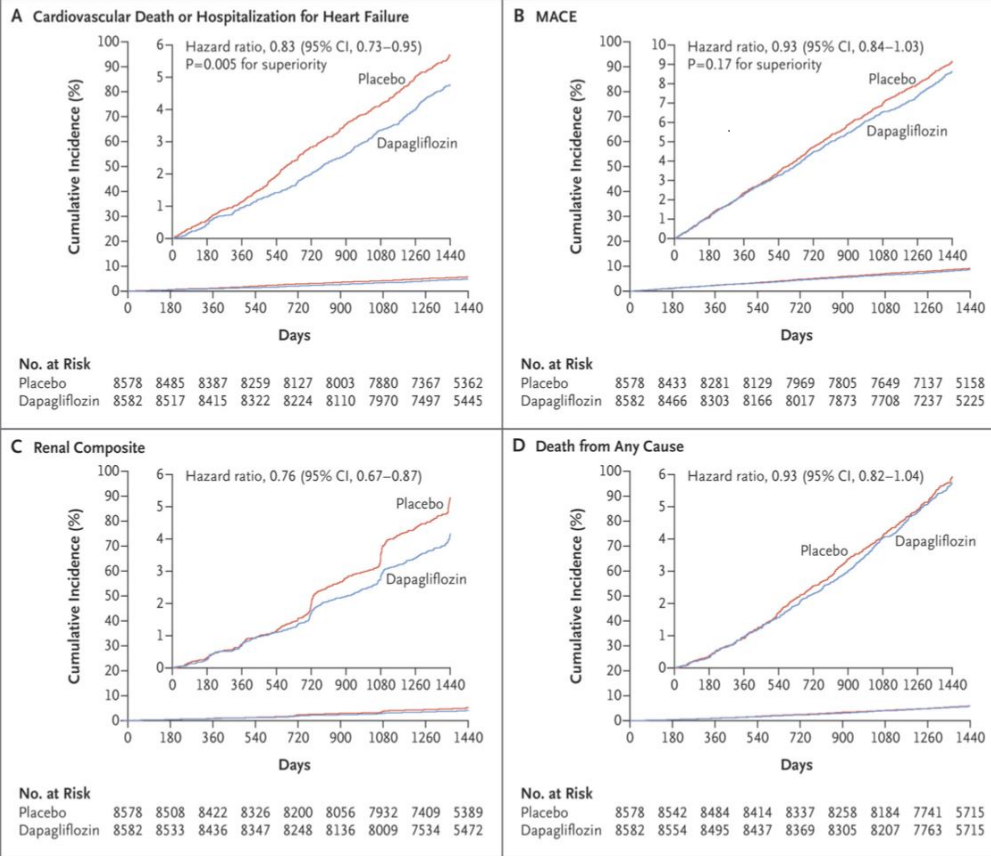
## DECLARE-TIMI 58: Çalışma dizaynı



\*Sustained ≥40% reduction in eGFR to <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and/or ESRD and/or CV death

3P-MACE, 3-point major adverse cardiovascular events; CV, cardiovascular; DECLARE-TIMI 58, Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease; MI, myocardial infarction; qd, once daily; T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes. ClinicalTrials.gov. NCT01730534 (accessed September 2017); Raz I et al. ADA 2017: Poster 1285-P

# KONUŞMA METİNLERİ

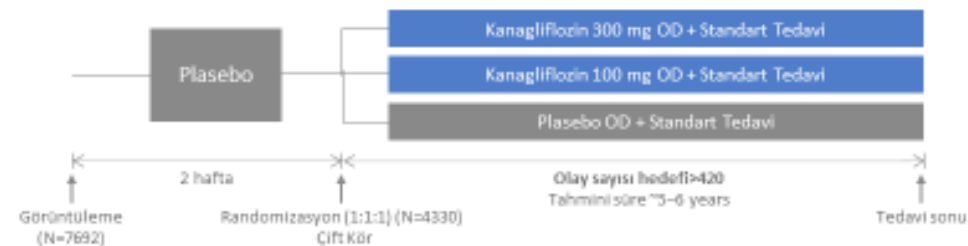


## SONUÇLAR

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski taşıyan veya risk altında olan tip 2 diyabetli hastalarda, dapagliflozin tedavisi, plaseboya göre daha yüksek veya daha düşük bir MACE oranı ile sonuçlanmadı; ancak kalp yetmezliği için daha düşük bir kardiyovasküler ölüm veya hastaneye yatışla sonuçlandı.

## CANVAS KV güvenlik çalışması

**AMAÇ:** Kanagliflozin'in KV güvenliğini göstermek, standart tedavinin üzerine plasebo karşılaştırmalı olarak (non-inferiority margin upper bound of 95% CI <1.8)<sup>1</sup>



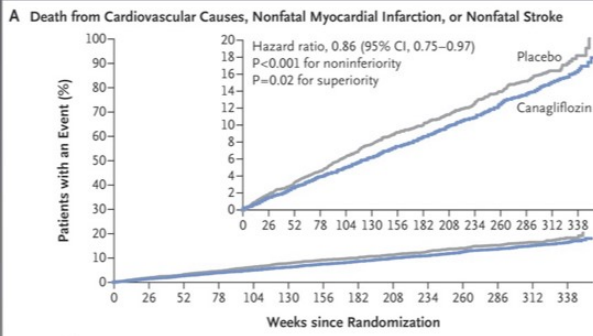
### Dahil etme kriterleri<sup>1,2</sup>

1. Tip 2 Diabetes
2. HbA1c  $\geq 7.0$  ve  $\leq 10.5\%$
3. Yaş  $\geq 30$  ve semptomatik aterosklerotik KV hastalık veya  $\geq 50$  yaş ve  $\geq 2$  risk faktörü

**Primer Sonlanım:** 3 Point major adverse cardiovascular events (CV Death, MI, Stroke)<sup>1,2</sup>

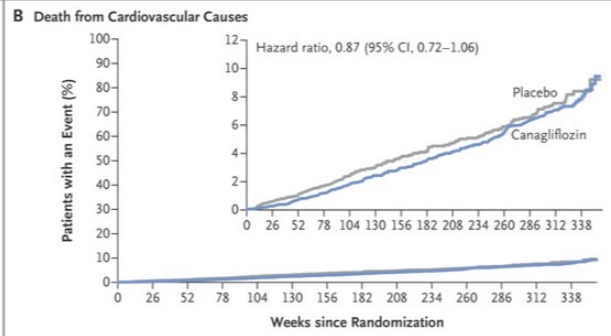
CANVAS, Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study; CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction  
1. Neal JB et al. Am Heart J 2013;166:237; 2. NCT01052629 (accessed 10 January 2017); 3. FDA Canagliflozin su summary review, March 2015; 4. EMA Assessment report Canagliflozin, 19 September 2013 | Procedure No. EMEA/H/C/002649/0000

# KONUŞMA METİNLERİ



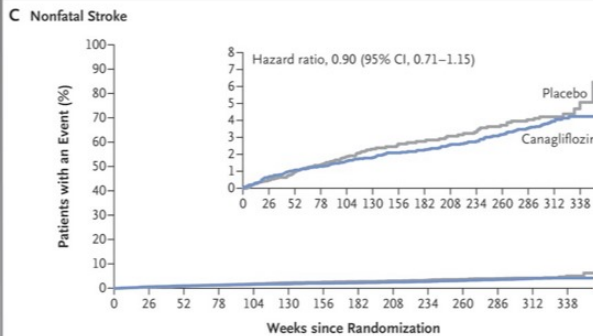
**No. at Risk**

Placebo	4347	4239	4153	4061	2942	1626	1240	1217	1187	1156	1120	1095	789	216
Canagliflozin	5795	5672	5566	5447	4343	2984	2555	2513	2460	2419	2363	2311	1661	448



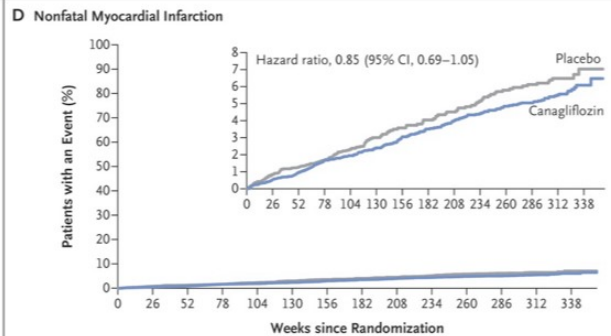
**No. at Risk**

Placebo	4347	4316	4279	4236	3119	1759	1356	1344	1328	1310	1292	1280	924	258
Canagliflozin	5795	5768	5723	5679	4576	3182	2761	2736	2710	2687	2651	2615	1904	532



**No. at Risk**

Placebo	4347	4270	4197	4123	3004	1667	1274	1255	1232	1208	1177	1155	829	232
Canagliflozin	5795	5702	5615	5530	4414	3043	2621	2588	2543	2511	2464	2415	1751	481

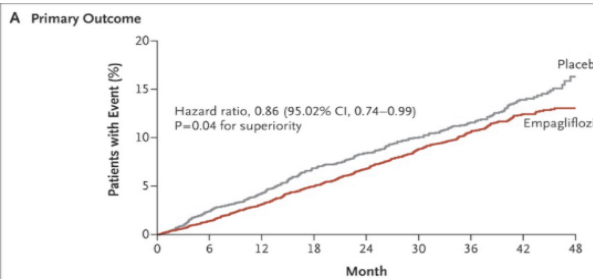


**No. at Risk**

Placebo	4347	4256	4187	4109	2986	1647	1255	1233	1207	1179	1146	1126	812	223
Canagliflozin	5795	5711	5625	5513	4405	3029	2602	2565	2516	2476	2425	2382	1728	468

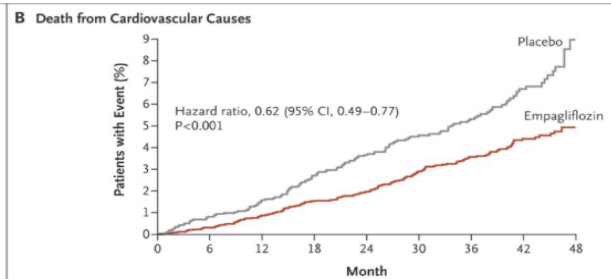
## SONUÇLAR

Tip 2 diyabetli hastalar ve artmış kardiyovasküler hastalık riski içeren iki çalışmada, kanagliflozin ile tedavi edilen hastalarda, kardiyovasküler olay riski, plasebo alanlara göre daha düşüktü, ancak büyük oranda amputasyon riski taşımaktaydı.



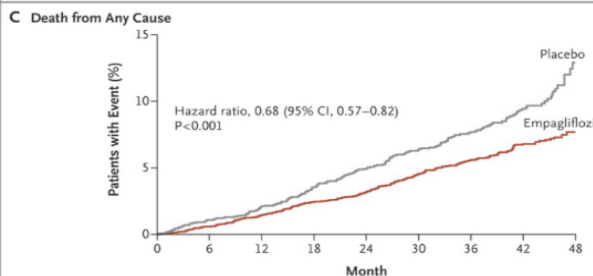
**No. at Risk**

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166



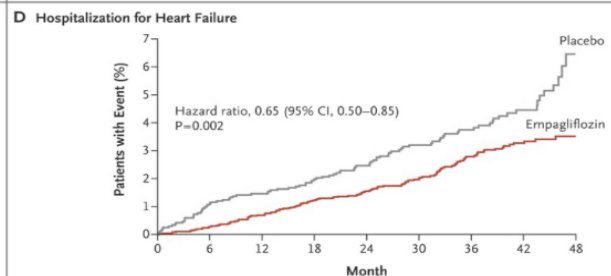
**No. at Risk**

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177



**No. at Risk**

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177



**No. at Risk**

Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

## SONUÇLAR

Empagliflozin alan, kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risk altında olan tip 2 diyabet hastaları, plasebo ile karşılaştırıldığında, primer kompozit kardiyovasküler sonuç ve çalışma ilacı standart bakıma eklendiğinde herhangi bir nedenden ötürü daha düşük bir orana sahipti

# KONUŞMA METİNLERİ

## KAYNAKLAR:

1. N Engl. Med 2019; 380: 347-357 DOI: 10.1056 / NEJMoa1812389
2. N Engl J Med 2017; 377: 644-657 DOI: 10.1056 / NEJMoa1611925
3. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128 DOI: 10.1056 / NEJMoa1504720

# KONUŞMA METİNLERİ

## PRİMER HİPERALDOSTERONİZM

### ALPER ÇAĞRI KARCI

ZONGULDAK ATATÜRK DEVLET HASTANESİ KOZLU SEMT POLİKLİNİĞİ

Primer hiperaldosteronizm (PH); aldosteron sekresyonunun uygunsuz olarak artış gösterdiği ve tuz yüklenme sonucunda suprese olmayan, renin sekresyonunda da supresyonun eşlik ettiği bir grup hastalığı içermektedir. Aldosteron artışı sonucunda sodyum retansiyonu, hipertansiyon, plazma renin supresyonu, idrar potasyum atılımında artış, hipokalemi ve metabolik alkaloz görülmektedir(1). Günümüz serilerinde PH hastalarının %9-37'sinde hipokalemi mevcuttur. Hastaların yaklaşık %60 kadarı normokalemiktir(2). PH hastaları yaş ve cinsiyet eşleşmiş ve aynı derece kan basıncı yüksekliği olan esansiyel hipertansiyon hastalarına göre artmış kardiovasküler morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir(3).

#### PH Subtipleri

Primer hiperaldosteronizmin çeşitli subtipleri vardır:

1. Bilateral İdiopatik Hiperaldosteronizm (İdiopatik hiperplazi (İHA)) : %60-65
2. Aldosteron Üreten Adenom (APA) : %30-35 ile PH'nin en sık görülen 2 subtipini oluşturur.

Altta yer alan nedenler daha nadir görülür :

3. Unilateral adrenal hiperplazi
4. Familial hiperaldosteronizm tip I-IV
5. Adrenal Karsinom

Hipertansif hastalarda PH prevalansını %1 civarında gösteren eski çalışmaların aksine yeni yapılan çalışmalarda PH prevalansı yaklaşık %10 olarak bildirilmektedir(4). PH prevalansının evre 2 hipertansiyonu olan hastalarda %8, evre 3 hipertansiyonu olan hastalarda %13, dirençli hipertansiyonu olan hastalarda yaklaşık %20 olduğu rapor edilmiştir(5-6).

#### PH Tanısı

Tanıda ilk basamakta yapılması gereken PH prevalansı yüksek olan gruplarda tarama yapılmasıdır. PH araştırılacak hastalar (1);

1. Hipertansiyon ve spontan veya diüretik tedavisi altında gelişen hipokalemi
2. Orta-ciddi hipertansiyon (sistolik kan basıncı >150 mmHg, diastolik kan basıncı >100 mmHg)
3. Dirençli hipertansiyon (3'lü antihipertansif tedaviyle kontrol edilemeyen hipertansiyon)
4. Hipertansiyon ve adrenal insidentaloma varlığı
5. Hipertansiyon ve uyku-apne sendromu birlikteliği
6. Hipertansiyon ve ailesinde erken başlangıçlı hipertansiyon veya serebrovasküler olay hikayesi
7. PH hastalarının hipertansiyon olan birinci derece yakınları

Yukarıdaki hasta gruplarında PH değerlendirilmesi için plazma aldosteron (PA) düzeyi (ng/dl) ve plazma renin aktivitesi (PRA) ng/ml/saat ölçümü yapılmalı ve PA/PRA oranı (ARO) hesaplanmalıdır. ARO çeşitli ilaçlara bağlı olarak ve bazı hastalık durumlarında yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlar verebilir. Bu testlerden önce, hastada tuz kısıtlaması yapılmamalı, potasyum normal seviyede olmalı ve örnekler sabah kalktıktan en az 2 saat sonra ve



# KONUŞMA METİNLERİ

örnekleme öncesi 5-15 dakika hasta otururken alınmalıdır. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri ARO ölçümünden 4-6 hafta önce kesilmelidir. İlk değerlendirme hasta mevcut antihipertansif ilaçlarını kullanırken yapılabilir. ACE inhibitörleri ve ARB grubu ilaç kullanırken PRA yüksek ölçülmesi PH tanısını dışlamaz fakat bu ilaçları alırken PRA<1 ng/ml/saat olması PH tanısını destekler. Hastayı ARO ile değerlendirmede ilaç etkileşimini ortadan kaldırmak istenirse PA ve PRA ölçümlerine etkileri minimal olan alfa bloker (prazosin, doksazosin, terazosin) veya yavaş salımlı verapamil kullanılabilir(1). PA >10 ng/dl, PRA < 1 ng/ml/saat ve ARO > 20 üzerinde olan hastalarda PH düşünülmele birlikte tanıyı kesinleştirmek için doğrulama testlerine ihtiyaç duyulur(1).

Spontan hipokalemisi olan, PA > 20 ng/dl ve PRA < 1ng/ml/saat olan hastalarda doğrulama testi yapmaya gerek yoktur. Diğer hastalarda PH tanısı uygunsuz aldosteron sekresyonu gösterilerek doğrulanmalıdır (1).

## PH Doğrulama Testleri

Doğrulama amaçlı kullanılan testler;

1. Oral tuz yükleme testi
1. Salin infüzyon testi
1. Fludrokortizon supresyon testi
2. Kaptopril testi

Klinik pratikte sıklıkla salin infüzyon testi ve oral tuz yükleme testi kullanılır.

**Oral Tuz Yükleme Testi :** Hipertansiyon ve potasyum düzeyi kontrol altına alındıktan sonra hastaya 3 gün 6 gr/gün civarında tuz alması önerilir. Hasta bunu diyetle alamaz ise sodyum klorür tabletleri verilebilir. Yüksek sodyum alımının 3.gününde aldosteron ve sodyum düzeyi ölçmek için 24 saat idrar biriktirilir. 24 saatlik idrarda sodyum atılımı >200 mEq/gün olduğunda 24 saatlik idrar aldosteron düzeyinin >12µg/gün olması PH tanısını doğrular. Eğer 24 saat idrar aldosteron düzeyi <10 µg/gün olması halinde PH düşünülmez.

**Salin infüzyon testi :** 2 litre izotank salin (%0,9 NaCl) 500 cc/saat hızında toplam 4 saatte (sabah 8 AM-12 PM) gidecek şekilde hasta yatar pozisyonda iken IV olarak verilir. İnfüzyon sonrası alınan plazma aldosteron düzeyi <5 ng/dl ise PH tanısı ile uyumlu değildir. PA >10 ng/dl olması durumunda PH tanısı doğrulanır. PA 5-10 ng/dl ara değerler olarak kabul edilir. Ama son zamanlarda aynı testin oturur pozisyonda yapılmasının sensitiviteyi artırdığı ve yanlış negatif sonuç oranını düşürdüğü belirtilmiştir (7).

## PH Subtip Ayırımı

PH tanısı doğrulandıktan sonra sıradaki adım tek taraflı APA veya nadiren karsinom ile İHA'nın ayırımının yapılmasıdır. Bu ayırımın yapılmasında bilgisayarlı tomografi (BT) ve adrenal venöz örneklemeden (AVÖ) faydalanılır. Genel olarak hastanın 50 yaşın altında olması, şiddetli hipokalemi varlığı (<3 mmol/L), plazma aldosteron yükseliği (>25 ng/dl), idrar aldosteron yüksekliği (>30 mcg/gün) APA varlığını düşündürülen klinik bulgulardır(8). Adrenal BT ayırıcı tanıda yapılması önerilen ilk testtir. BT sonucunda adrenal bezler normal görülebilir, unilateral >1 cm adenom, unilateral <1 cm adenom, adrenal bezde kalınlaşma ve mikro veya makronodüler hiperplazi saptanabilir. Fakat adrenal BT ile değerlendirmede çeşitli kısıtlılıklar vardır. PH tanısı olan 203 hastayı içeren ve hastaların hem adrenal BT hem de AVÖ ile değerlendirildiği bir çalışmada BT hastaların sadece %53'ünde doğru tarafı göstermiştir(9). Artmış aldosteron sekresyonunun lateralizasyonu tedaviyi yönlendirmesi açısından çok önemlidir çünkü unilateral ve bilateral hastalığın tedavi yaklaşımı farklıdır. PH tanısı olan hastalarda unilateral, bilateral hastalık ayırımında en doğru yöntem AVÖ yapılmasıdır (10). PH için cerrahi tedavi düşünülen BT sonucu normal olan, bilateral adenom, hiperplazi veya mikronodülerite saptanan hastalarda veya 35 yaşın üzerinde unilateral hastalık varlığında AVÖ yapılmalıdır. 35 yaşın altında unilateral 1-2 cm adrenal adenomu olan hastalarda AVÖ yapılmasına gerek yoktur(1). AVÖ deneyimli bir radyolog tarafından yapıldığı zaman başarı oranı yüksektir.

**Adrenal venöz örnekleme:** AVÖ'nün işlemiden 30 dakika önce başlanarak işlem süresince 50 mcg/saat dozunda sürekli kosinotropin infüzyonu ile yapılması önerilir. Her iki adrenal venin doğru kanalize olduğunu göstermek için adrenal venlerden bakılan kortizol düzeyi inferior vena kavadan alınan kortizol düzeyinden en az 5 kat yüksek

# KONUŞMA METİNLERİ

olmalıdır. AVÖ yapılan hastalarda taraf belirlemek için adrenal venlerden alınan aldosteron düzeyleri kortizol düzeylerine bölünerek kortizol ile düzeltilmiş aldosteron oranları bulunmalıdır. Kortizol ile düzeltilmiş aldosteron oranları iki tarafta kıyaslandığı zaman yüksek taraftaki değer düşük tarafın 4 katından fazlaysa unilateral aldosteron üretimini gösterir. Bu oranın 3'ün altında olması bilateral aldosteron sekresyonu lehinedir. Bu eşik değerleri ile AVÖ'nin unilateral hastalığı saptamada sensitivitesi 95, spesifitesi %100 bulunmuştur (9).

## PH Tedavi

PH tedavisiyle hiperaldosteronizmin yol açtığı kardiovasküler etkilerin düzeltilmesi, serum potasyum düzeyinin normalizasyonu, kan basıncı kontrolünün sağlanması amaçlanmaktadır. Unilateral (APA veya unilateral adrenal hiperplazi) hastalık saptanan hastalarda unilateral laparoskopik adenalektomi yapılması önerilmektedir. Pre-operatif dönemde hipertansiyon ve hipokalemi kontrol altına alınmalıdır(1). Unilateral adenalektomi sonrası hastaların tamamında hipokalemi ve kan basıncı düzelir, ayrıca %35-60 hastada kan basıncında kür sağlanır (11,12). Ailesinde hipertansiyon hikayesi olmayan, kısa süreli hipertansiyonu olan (<5 sene), operasyon öncesi 2 veya daha az antihipertansif kullanım hikayesi olan, ARO yüksek ve idrar aldosteron atılımı yüksek olan hastalarda unilateral adenalektomi sonrası kan basıncında kür şansı yüksektir (11). Operasyon sonrası kan basıncı yüksekliği devam eden hastalarda en sık neden eşlik eden esansiyel hipertansiyon varlığıdır.

**Post-operatif takip:** Unilateral adenalektomi sonrası 1.günde sabah plazma aldosteron ölçümü yapılmalıdır. PA düzeyinin saptanamayacak düzeyde olması pre-operatif subtip ayırımının doğru yapıldığının ve uzun dönem kürün göstergesidir. Eğer plazma aldosteron düzeyi >5 ng/dl üzerinde ise hasta persistan hastalık için tekrar PA/PRA oranı ile değerlendirilmelidir. Operasyon sonrası 1.günde potasyum replasmanı ve mineralokortikoid tedavisi kesilmelidir. Hastalar unilateral adenalektomi sonrası hiperkalemi açısından özellikle ilk ay haftada bir olacak şekilde yakından izlenmelidir. Hiperkalemi kontralateral adrenal bezin kronik supresyonu sonucu gelişen hipoaldosteronizm nedeniyle görülür. Bu hastaların yaklaşık %5'inde mineralokortikoid replasman ihtiyacı gerektiren persistan hipoaldosteronizm gelişebilir (13,14). Unilateral hastalığı olup cerrahi istemeyen veya cerrahi riski yüksek hastalarda mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) ile tedavi önerilir.

Bilateral adrenal hastalığa bağlı (İHA, bilateral APA) PH tanısı olan hastalarda tedavide MRA kullanılması önerilir. Çünkü İHA tanısı olan hastalarda cerrahi sonrası hipertansiyon kür oranı %20 civarındadır. Medikal tedavide MRA olarak spironolakton veya eplerenon kullanılmaktadır. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada PH'de kan basıncı kontrolünde spironolakton eplerenona göre daha etkili bulunmuştur (15). Tedavide ilk seçenek spironolakton olup, eplerenon alternatif tedavi seçeneğidir (1). Spironolakton başlangıç dozu 12,5-25 mg/gün olup kan basıncı ve potasyum düzeyine göre takip edilerek doz titrasyonu yapılır. Spironolakton ayrıca progesteron agonist ve androjen reseptör antagonist etkileri nedeniyle erkeklerde libido azalması ve jinekomastiye, kadınlarda meme hassasiyeti ve menstrüel düzensizliklere neden olabilir. Spironolakton ile görülen jinekomasti insidansı kullanılan dozla birlikte artış gösterir (16). Eplerenon selektif bir MRA olup progesteron agonist ve anti androjen etki içermez. Bu nedenle spironolakton tedavisini endokrin yan etkiler nedeniyle tolere edemeyen PH hastalarında alternatif tedavi seçeneğini oluşturur. Eplerenon yarı ömrü kısa olması nedeniyle 25 mg günde 2 kez olarak başlanır ve klinik takibe göre doz ayarı yapılır. MRA tedavisi alan hastalarda serum potasyum, kreatinin ve kan basıncı takibi ilk haftalarda daha sık olmak üzere düzenli olarak yapılmalıdır.

## Referanslar

1. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101 : 1889-1916
2. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89 : 1045-1050
3. Miliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol 2005; 45 : 1243-1248
4. Hannemann A, Wallaschowski H. Prevalance of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-

# KONUŞMA METİNLERİ

based studies- a review of the current literature. *Horm Metab Res* 2012; 44 : 157-162

5. Mosso L, Carjaval C, Gonzalez A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42 : 161-165
6. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC: Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 : 699-705
7. Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, et al. Seated saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism: a preliminary study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:2745-273
8. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2007; 66 : 607-618
9. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136: 1227-1235
10. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal venous sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension* 2014; 63 : 151-160
11. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135 : 258-261
12. Milsom SR, Espiner EA, Nicholls MG, et al. The blood pressure response to unilateral adrenalectomy in primary aldosteronism. *Q J Med* 1986; 61
13. Mattson C, Young WF Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2 : 198-208
14. Fischer E, Hanslik G, Pallauf A, et al. Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 :3965-3973
15. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, et al. A double blind randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011, 29: 980-990
16. Jeunemaitre X, Chatellier G, MacDonald TM. Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48 : 756-760

# KONUŞMA METİNLERİ

## İLERİ YAŞTA NÖROPSİKYATRİK DEĞERLENDİRME

**FATMA ÖZGE KAYHAN KOÇAK**

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI AD / GERİATRİ BİLİM DALI

Nöropsikiyatri; kişinin nasıl düşündüğü, hissettiği ve davrandığı ile beyin fonksiyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen bilim dalıdır. Nöropsikiyatrik değerlendirme (NPD) sayesinde; demografik bilgileri, şikayeti ve semptomun seyri-ne ilişkin veriler, günlük yaşam aktiviteleriyle ilgili bilgiler, çevresel risk faktörleri ile ilgili bilgiler ve gelişimsel, eğitimsel ve psikososyal geçmişe ilişkin bilgiler bir arada değerlendirilebilir. NPD, sistematik, kanıta dayalı, kapsamlı bir bilişsel, davranışsal fonksiyon değerlendirmesi sağlayarak diğer araştırmalardan elde edilen sonuçların tamamlanmasını sağlar.

TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) verilerine göre, yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı 2018 yılında %8,8'e yükselmiştir, ayrıca bu oranın 2023 yılında %10,2'ye yükseleceği öngörülmektedir. Görme ve işitme sorunu olan, hareket etmede bağımlı olan, öğrenmede ve hatırlamada zorluk çeken bireylerin yaş grubuna göre dağılımına bakıldığında en büyük grubu, 65 yaş ve üstü nüfus oluşturmaktadır ve yıllar içerisinde de tüm nüfus içindeki oranları artmaktadır. Bu faktörlerin de katkısı ile nüfustaki yaşlanma, kognitif bozuklukları arttıracak, sonuç olarak kognitif bozuklukların erken tanısı gitgide önem kazanacaktır. Alzheimer hastalığından ölen yaşlı sayısı son 10 yılda 2 kat arttığı da göz önüne alındığında NPD'nin doğru ve kolay uygulanabilir şekilde yaygınlaştırılması önem kazanmaktadır.

NPD'nin ileri yaştaki en sık kullanım amaçları; demansiyel süreci tanımlamak, fonksiyonel durumu değerlendirmek, tedavi planı yapmak ve ileriye dönük hedefleri belirleyerek süreci takip etmektir. Değerlendirilen kognitif alanlar öğrenme ve hafıza, dikkat ve odaklanma, yürütücü fonksiyonlar, dil becerisi, sensorimotor fonksiyonlardır. Ayrıca değerlendirme formu, demografik verileri, değerlendirme sürecini etkileyebilecek kısıtlılıkları, tıbbi ve psikiyatrik geçmişi, hastayı en rahatsız eden şikayeti de içermelidir. Yaşlı hasta da tedavi planını etkileyecek olan kapsamlı geriatrik değerlendirme de forma eklenmelidir. Kişinin ağrı, halsizlik, motivasyon azlığı gibi nedenlerle teste tolerasyonu düşük ise NPD birden fazla ziyaret yapılarak tamamlanmalıdır.

NPD içinde yer alabilecek kognitif fonksiyon değerlendirme testleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 1). Uygulanan NPD testleri, yaşlının kullandığı ilaçları, ek kronik hastalıkları, fiziksel ve duyuşsal kısıtlılıkları da göz önüne alarak değerlendirilmelidir. Test uygulandığı sıradaki mevcut koşullar (aydınlatma, odanın ısısı, havalandırma durumu, dikkat dağıtıcı unsurlar, oturduğu koltuk ya da sandalyenin rahatlığı vb) optimize edilmelidir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Tablo 1. Kognitif Fonksiyon Değerlendirme Araçları

Değerlendirilen Alan	Testin Adı	Türkçe Formu
Dikkat	Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi-Yetişkin Formu: GİSD-B (Visual Aural Digit Span Test: VADS)	+
	Seri Dizileme Testi (Serial Substraction Test)	-
	Gün Ya Da Ayları Geriye Doğru Sayma	*
	İz Sürme Testi (Trail Making Test- A)	+
	Sayı Dikkat Testi (Digit Vigilance Test)	-
	Kategori Adlandırma Testi	+
	Sözel Akıcılık Testi (Verbal Fluency Test- VFT)	*
	Wechsler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği-IV (The Wechsler Adult Intelligence Scale-WAIS-IV)	+
Bellek	Wechsler Bellek Ölçeği (Wechsler Memory Scale WMS-IV ) Alt Testleri	-
	PGI- Memory Scale	-
	Wechsler Bellek Ölçeği (Wechsler Memory Scale WMS-IV ) Alt Testi	+
	Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Rey Auditory Verbal Learning Test)	+
	Benton Görsel Bellek Testi (Benton Visual Retention Test)	+
	3 Kelime 3 Şekil Testi: 3K-3Ş Testi (3 Words-3 Shapes Test: 3W3S Test)	+
Dil Becerisi	California Sözel Öğrenme Testi (California Verbal Learning Test)	+
	Sözel Akıcılık Testi (The Verbal Fluency Test VFT)	+
	Boston Adlandırma Testi (Boston Naming Test BNT)	+
	Boston Afazi Tanılama Ve Değerlendirme Testi BDAE (Boston Diagnostic Aphasia Examination)	+
	Çok Dilli İsimlendirme Testi (Multilingual Naming Test)	-
	Token Test	-
	Western Afazi Bataryası (Western Aphasia Battery- Wab)	+
	Frenchay Afazi Tarama Testi (The Frenchay Aphasia Screening Test)	+
Yürütücü Fonksiyonlar	Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test)	*
	Stroop Testi (Color Stroop Test)	+
	Renk İz Sürme Testi (Color Trail Making Test)	+
	İz Sürme Testi ( Trail Making Test (Trail B)	+
	Sözel Akıcılık Testi (Verbal Fluency Test- VFT)	*
	Kategori Adlandırma Testi	+
	Saat Çizme Testi (Clock Drawing Test)	+
Görsel-Uzaysal/ Mekansal (Vizyopasyal) Fonksiyonlar	Rey - Osterrieth Complex Figure Test (ROCF)	
	Yüz Tanıma Testi (Benton Facial Recognition Test)	+
	<b>Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi: Çybt (Line Orientation Test)</b>	+
	Konstrüksiyonel Apraksi Değerlendirilmesi	*
	Saat Çizme Testi (Clock Drawing Test)	+
Sensorimotor Beceriler	Parmak Salınımı Testi (Finger Oscillation)	*
	Parmak Vurma (Finger Tapping)	*
	El Sıkma Gücü	*
Genel Kognitif Değerlendirme Testleri	Mini Mental Durum Değerlendirmesi (MMSE)	+
	Alzheimer Hastalığı Skalası (Adas)	+
	Alzheimer Hastalığı Skalası-Kognitif Alt Skalası (ADAS-Cog)	+
	Klinik Demans Derecelendirme Skalası (CDR)	+
	Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOCA)	+
	Hızlı Hafif Bilişsel Bozukluk Tarama Testi (Qmci)	+

İleri yaşta uygulanan NPD'in en önemli sonucu; kişinin performansını en yüksek seviyeye çıkarılması için yol gösterici olmasıdır. NPD için testler seçilirken hastaya ve şikayetine en uygun olanların seçilmesi, doğru yönlendirme için önemlidir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

SEVDE NUR FIRAT

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**Tanım:** Non-alkolik yağlı karaciğer (KC) hastalığı (NAFLD), alkol dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelen KC yağlanmalarını tanımlar. KC yağlanması radyolojik veya histolojik olarak gösterilebilir. Hastalığın tanımı:

1. Görüntüleme veya histoloji ile ve hepatik steatoz (HS)'un kanıtlanmış olması
2. Hepatik yağ birikiminin sekonder sebeplerinin (önemli alkol tüketimi, uzun süreli steatojenik bir ilacın kullanımı, monogenik kalıtsal bozukluklar gibi) olmamasıdır.

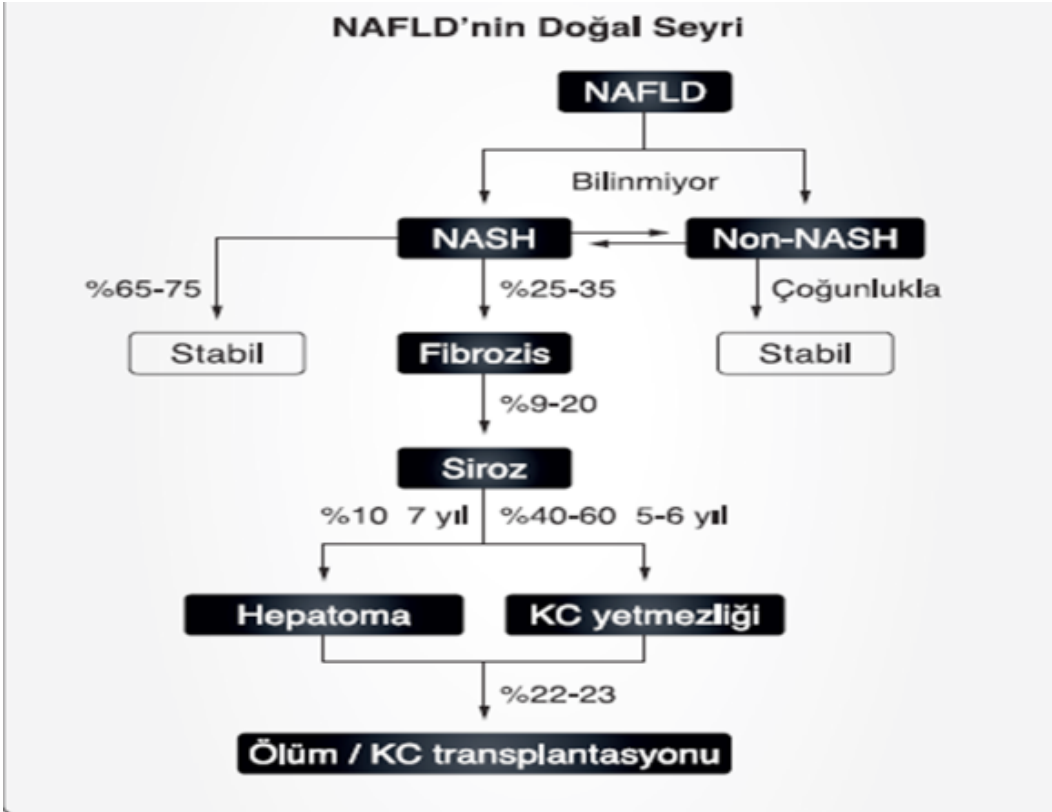
NAFLD genellikle obezite, diabetes mellitus (DM), dislipidemi gibi metabolik bir hastalıkla ilişkilidir. Histolojik olarak alkolsüz yağlı karaciğer (NAFL) veya alkolsüz steatohepatit (NASH) olarak kategorize edilebilir. NAFL, hepatoselüler hasar ve hepatosit balonlaşma olmadan  $\geq$ %5 HS'nin varlığı olarak tanımlanır. NASH ise herhangi bir fibroz olmadan; hepatosit yaralanması ile iltihaplanma (örneğin balonlama) ile  $\geq$ %5 hepatosteatinin varlığı olarak tanımlanır<sup>1</sup>.

İnsidans ve Prevalans: Genel popülasyondaki insidans ile ilgili veriler yetersiz ve az sayıda çalışma var. Asya ülkelerinde yapılan bir çalışmada: 11,448 kişi 5 yıl takip edilmiş ve ultrason ile belgelenen NAFLD insidansı %12 (n = 1,418) olarak tespit edilmiş. İnsidansın aksine genel popülasyona yönelik çok sayıda prevalans çalışması var. Bir meta-analizde: görüntüleme tarafından teşhis edilen NAFLD'nin global prevalansı yaklaşık %25.24 olarak bulunmuştur. En yüksek prevalansı Orta Doğu'dan (%31.79) ve Güney Amerika'dan (% 30.45) en düşük oran ise Afrika'dan (%13.48) bildirilmiştir<sup>1</sup>. Bazı özel durumlarda sıklık daha yüksek saptanmaktadır. Örneğin; DM'de %58, metabolik sendromda (MetS) %70 gibi<sup>2</sup>. Obezite veya MetS olan kişilerde, NAFLD için tarama karaciğer enzimleri ve/veya ultrason FM'nin rutin bir parçası olmalıdır.

Yüksek riskli bireylerde (yaş > 50, T2DM, MetS) ilerlemiş hastalık (yani fibrozisli NASH) bulunma riski daha yüksektir. Normal kiloya sahip fakat insülin direnci (IR) olan ve yağ dağılım bozukluğu olan bireylerde bazen kilolu bireylerden daha fazla metabolik bozukluk gözlenebilir. Bu gruplar olası hastalık ilerlemesi açısından takip edilmelidir. T2DM'li hastalarda NAFLD'nin varlığı karaciğer enzim düzeylerinden bağımsız olarak bakılmalıdır<sup>2</sup>. Bu gruplarda NAFLD'nin doğal seyri hastalığın seyri şekil 1'de gösterilmiştir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Şekil 1. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Seyri



**Patogenez:** Yüksek kalorili diyet, fazla (doymuş) yağlar, rafine edilmiş karbonhidratlar, şekerli içecekler, yüksek fruktoz alımı gibi batı diyetlerinin hepsi kilo alımı, obezite ve son zamanlarda NAFLD ile de ilişkilidir. Yüksek fruktoz tüketimi NASH'de ileri fibrozis riskini arttırmaktadır. Etyopatogenezde yer alan faktörler tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. NASH etyopatogenezi

- Hiperkolesterolemi
- Doymuş yağdan zengin beslenme
- Şilomikron fazlalığı ve KC'den ApoB100 ile VLDL'nin taşınmasında bozukluk
- Aşırı fruktoz alımı
- Artmış serbest yağ asidi
- Genetik nedenler
- Farnesoid-X reseptöründe azalma
- Transmembran G protein bağlı reseptör-5 (TGR-5)'de azalma
- Sterol-düzenleyici element-bağlayıcı protein 1c artışı (SREBP 1c)
- İnsülin direnci
- PPAR-α ve PPAR-γ fonksiyon bozukluğu
- Obezite
- Karaciğerde adiposit artışı (de novo lipogenez)
- Adipoz dokuda lipoliz artışı
- Serbest yağ asidi peroksizomal oksidasyonunu azaltan durumlar
- Mitokondrial disfonksiyon
- Bakteriyel endotoksinler, LPS (lipopolisakkaritler)
- Karaciğer X reseptör(LXR) ekspresyon değişikliği
- Karaciğerde artmış demir miktarı
- Adiposit Disfonksiyonu/Adipokinler ve Sitokinler
- Oksidatif stres

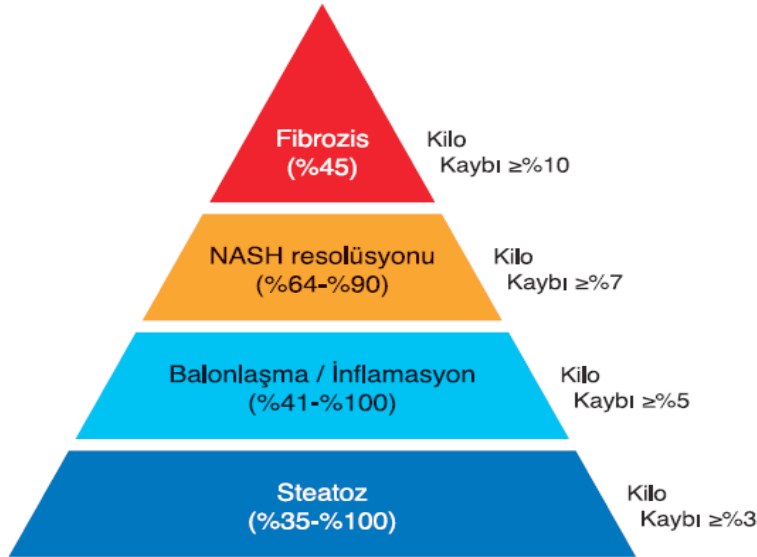
# KONUŞMA METİNLERİ

**Tedavi:** NAFLD, insülin direnci, obezite, MetS ve tip 2 DM ile sık birliktelik gösteren komorbit bir durumdur. Kardiyovasküler hastalık riskinde artış yapması, karaciğer yetmezliğine ilerleyebilmesi ve hepatosellüler karsinom riskinde artış yapması hastalığı önemli kılmaktadır. Hastalığın tedavisinde; nonfarmakolojik tedaviler (yaşam tarzı değişiklikleri), farmakolojik tedaviler ve metabolik cerrahi yer almaktadır. Tedavinin hedefi; KC hastalığının ilerleyişini durdurmak veya geriletmek, metabolik ve kardiyovasküler riski yönetmektir.

**1)Non-farmakolojik tedaviler:** Yaşam tarzı değişikliği tüm hastalara ve hastalığın her evresinde önerilmelidir. Alkol tüketimi varsa sonlandırılmalı veya olabildiğince azaltılmalıdır. Kilo fazlalığı olan bireyler, kilo kaybetmeleri yönünde motive edilmelidir. Haftalık 500-1000 gramı geçmeyecek şekilde kilo kaybı sağlanmalıdır. Sağlanan kilo kaybı % 3 olsa bile steatozda azalma olmaktadır. Kayıp % 7 olduğunda inflamasyonda histolojik düzelme, % 10'u bulunduğu ise fibroziste gerileme saptanmıştır<sup>3</sup>. Şekil 2' de kilo kaybı ile sağlanan faydalar gösterilmiştir.

Fruktozun fazla tüketiminden kaçınılmalıdır. Bu nedenle yüksek miktarda fruktoz içeren gıdalar sınırlandırılmalıdır. Özellikle meyve ve meyve sularının aşırı tüketiminden kaçınılmalıdır. Önerilen günlük maksimum miktar 100 gr'lık meyve porsiyonundan günde 1-2 porsiyondur.

**Şekil 2.** Kilo kaybının NAFLD üzerine etkileri



**2)Farmakolojik tedaviler:** İnsanlarda NAFLD ve NASH için randomize kontrollü çalışmalar ile %100 faydası tespit edilmiş bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Bu alanda çalışması yapılmış ve fayda sağlayabildiği gösterilmiş birkaç ajan bulunmaktadır (E vitamini, pioglitazon gibi). Obetolik asit ve simtuzumab gibi faz 3 çalışma aşamasında olan yeni ilaçlar da bulunmaktadır.

**Metformin:** Metforminin enzim düzeylerini azalttığına dair birkaç çalışma vardır fakat KC histolojisi ve NASH progresyonu üzerine etkisi gösterilememiştir. NASH hastalarında rutin önerilmemekle beraber , eşlik eden metabolik bir durum varsa kullanılabilir<sup>4</sup>.

**E vitamini:** E vitamininin 800 ünite/gün dozunda 96 haftaya kadar kullanıldığında NASH'de bazı yararları gösterilmiştir. Hepatosteatozu, lobuler inflamasyonu, serum ALT ve AST düzeylerini anlamlı olarak azaltmakla beraber, fibrozis skorlarını düzeltmemektedir<sup>5</sup>. Normalde günlük dozu 30 ünitedir ve yüksek doz kullanımının mortalitede artış yapabildiğine dair bazı analizler mevcuttur.

**Pioglitazon:** İnsülin direncini tedavi eden ilaç grubundandır. Non-diyabetik kişilerde 30mg/gün dozunda kullanıldığında, aminotransferazları, hepatosteatozu ve lobuler inflamasyonu anlamlı bir şekilde azaltmıştır fakat fibrozis skorlarında düzeltme yapmamıştır. 2017'deki bir analizde ise, pioglitazonun 45 mg'lık dozu fibrozisi geriletmede etkin bulunmuştur<sup>5</sup>. Yine bir başka analizde de fibrozisi geriletmediği saptanmış ve makale yazarları tarafından özellikle tip 2 DM'i olan NAFLD'Lİ bireylerde pioglitazon tedavisinin önerilmesi gerektiği vurgulanmıştır.



# KONUŞMA METİNLERİ

**Ursodeoksikolikasid:** Çalışmalarda NASH progresyonu üzerine etkinlikleri gösterilememiş olup tedavide önerilmemektedir.

**Omega-3:** Bazı çalışmalarda hepatik yağlanmayı azaltılabileceği gösterilmiştir fakat NASH progresyonunda histolojik düzelme yaptığı kanıtlanmamıştır. Hipertrigliseridemisi olan NAFLD'li hastalarda kullanılabilir.

**Statinler:** NAFLD' de faydası gösterilememiştir. Bu ilaçlar NAFLD' si olan dislipidemik hastalarda, karaciğer enzim yüksekliği olsa bile kontrendike değildirler.

**Fibratlar:** NASH progresyonuna olumlu bir etkileri olduğuna dair bir data yoktur, hipertrigliseridemisi olan hastalarda kullanılabilir.

**Ezetimib:** Bu ilaçla küçük çaplı yapılan çalışmalarda bir faydası gösterilememiştir.

**Orlistat:** Kilo kaybı hedeflediğimiz hastalarda kullanılabilir. Kilo kaybindan bağımsız olarak NASH progresyonunu azalttığına dair kanıt yoktur.

**İnkretin bazlı tedaviler:** Liraglutide ile yapılan plasebo kontrollü 48 haftalık çalışmada, 1.8 mg/gün dozunda NASH steatoz ve inflamasyonda düzeltme yaptığı gözlenmiş, fibrozis üzerine etki gösterilememiştir<sup>6</sup>.

**Obetolik asid:** Bu ajan farnesoidasis x reseptör antagonistidir. Non sirotik NASH hastalarında fibrozis dahil tüm evrelerde düzelme yaptığı faz 2b çalışmalarında gösterilmiş olup, faz3 çalışması devam etmektedir<sup>7</sup>. LDL düzeyini arttırabilmesi ve kaşıntıya sebep olabilmesi bu ajanın istenmeyen yan etkileridir.

Tüm farmakolojik tedaviler için optimum tedavi süresi belirlenmiş olmamakla beraber, başlangıçta KC enzim yüksekliği olan hastalarda 6 ay içinde düşme olmuyorsa ilaç kesilmelidir.

3) Bariatrik cerrahi: Beden kütle indeksi>40 kg/m<sup>2</sup> olan NAFLD hastaları ve BKİ>35 kg/m<sup>2</sup> olan NASH' li hastalarda, yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisine yanıt vermemiş ve postoperatif dönemde yeterli motivasyonla süresi yönetebileceğine inanılan hastalarda bariatrik cerrahi, kilo kaybına yol açarak metabolik komplikasyonları önleyebilecek bir tedavi seçeneği olabilir. 1 yıllık bir çalışmada bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybının hastaların %85'inde NASH bulgularını düzelttiği, %34'ünde fibroziste iyileşme sağladığı gösterilmiştir<sup>8</sup>.

## Kaynaklar

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal A. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *AJ.Hepatology*. 2012 Jun;55(6):2005-23. doi: 10.1002/hep.25762.
2. Kathleen E. Corey, Matthew J. Klebanoff, Angela C. Tramontano, Raymond T.Chung, and Chin Hur. Screening for Nonalcoholic Steatohepatitis in Individuals with Type 2 Diabetes: A Cost-Effectiveness Analysis. Published online 2016 Jan 29. doi:10.1007/s10620-016-4044-2.
3. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis*. 2014 Feb;18(1):91-112. doi: 10.1016/j.cld.2013.09.009. Epub 2013 Oct 24.
4. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, von Volkmann HL, Raschpichler G, Bjørø K, Haaland T, Loberg EM, Birkeland K Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):853-60.
5. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1675-85. doi: 10.1056/NEJM. Epub 2010 Apr 28.
6. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Matthew James Armstrong, PiersGaunt, Guruprasad PAithal, RichardParker et al. *Lancet* 2015. doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X.

# KONUŞMA METİNLERİ

7. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Mar 14;385(9972):956-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4. Epub 2014 Nov 7.
8. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):379-88; quiz e15-6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.014. Epub 2015 Apr 25.

# KONUŞMA METİNLERİ

## KRONİK BÖBREK HASARI OLAN HASTALARDA DİYABET TEDAVİSİ

### ELİF GÜVEN ÇETİN

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Kronik böbrek hasarının (KBH) dünya çapında en önde gelen sebebi diyabetes mellitustur (DM). Tip 1 ve Tip 2 DM tanısı olan kişilerde hastalık başlangıcından itibaren 20-25 yıl sonra diyabetik nefropati gelişme oranı %25-40 arasında değişmektedir. Diyabetik nefropati kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerde bağımsız bir risk faktörüdür. Üriner albumin/kreatinin atılımı >30 mg/g olan diyabetik hastalarda mortalite oranı; üriner albumin atılımı normal olanlara göre iki kattan fazladır.

Diyabetik hastaların takibinde HbA1c ölçümü ve SBGM (self blood glucose monitoring) kullanılmaktadır. HbA1c ölçümü en çok kullanılan yöntemdir fakat özellikle son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda bazı kısıtlamaları mevcuttur. Bu hastalarda eritrosit ömründe azalma olması, hemoliz, yapılan kan transfüzyonları ve asidoz varlığı HbA1c ölçümünü kısıtlayan faktörlerdendir. Ayrıca HbA1c ölçüm yöntemi de sonuçların güvenilirliği açısından önemlidir. Kronik böbrek hasarı olan hastalarda boronat-agaroz kromatografi veya tiobarbitürik asid yöntemi tercih edilmelidir. Kullanılan test yöntemi National Glycohemoglobin Standardization Program'ı (NGSP) tarafından onaylanmış olmalıdır. Yapılan çalışmalarda HbA1c %6-7 arası saptanan hastalarda; şiddetli böbrek hasarı olmayan hastalar ile benzer sonuçlar elde edilirken; HbA1c > % 7.5 olduğunda yanlış yüksek sonuçlar elde edilebildiği gözlenmiştir.

Diyabet tedavisindeki glisemik hedefler ise; preprandiyal kan şekeri 80-140 mg/dl, postprandiyal kan şekeri 160-180 mg/dl, HbA1c < %7 olarak belirlenmiştir. Önemli bir istisna olarak; yaşam beklentisi düşük olan, mikrovasküler komplikasyonları olan, hipoglisemi riski olan bireylerde tedavi hedefleri daha ulaşılabilir olmalı, HbA1c % 7-8 aralığında tutulmalıdır. Kronik böbrek hasarı olan hastalarda bu sebeple çok sıkı glisemik kontrol hedeflenmemektedir. DCCT ve UKPDS çalışmalarında HbA1c'yi %1 oranında düşürmenin komplikasyon ve ölüm risklerini azaltma oranları Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** HbA1c'yi %1 oranında düşürmenin komplikasyon ve ölüm risklerini azaltma oranları

Tip 1 DM (DCCT)	Tip 2 DM (UKPDS)
Retinopati riski %35	Diyabete bağlı ölüm %25
Nefropati riski %24-44	Tüm nedenlere bağlı mortalite %7
Nöropati riski %30	Miyokard infarktüsü riski %18
	Mikrovasküler komplikasyon riski %35

Oral antidiyabetik ilaçların seçimi ve dozlamasında glomerüler filtrasyon düzeyi (GFR) ve kronik böbrek hasarının (KBH) evresine göre karar vermek gerekmektedir. KDIGO'nun yaptığı son sınıflama Tablo 2'de mevcuttur.

# KONUŞMA METİNLERİ

**Tablo 2.** Kronik böbrek hasarında sınıflama&prognoz

CKD Classification and Staging				Kidney damage stage Urine albumin/creatinine ratio Description and range		
				A1	A2	A3
Kidney function stage GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥ 90	LR	MR	HR
	G2	Mild decrease	60-89	LR	MR	HR
	G3a	Mild to moderate decrease	45-59	MR	HR	VHR
	G3b	Moderate to severe decrease	30-44	HR	VHR	VHR
	G4	Severe decrease	15-29	VHR	VHR	VHR
	G5	Kidney failure	< 15	VHR	VHR	VHR
					Normal to mild increase <30mg/g	Moderate increase 30-300 mg/g

## Farmakolojik Ajanlar:

**Biguanidler (Metformin):** American Diabetes Association (ADA) 2018'e göre;

eGFR>45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır. eGFR 30-45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> arasındaysa tedaviye başlanmaması önerilmektedir. Tedavi almakta olan hastalarda ise yarar/zarar oranını gözeterek tedavi devamına karar verilebileceği belirtilmiştir. eGFR<30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise metformin kullanımı kontrendikedir.

Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği (TEMĐ) 2019 kılavuzuna baktığımızda ise eGFR 45-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> aralığındaysa yakın takip önerilirken; eGFR 30-45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> arasında ise tedaviye başlanmaması, tedavi almakta olan kişilerde ise doz azaltılabileceği belirtilmiştir. eGFR<30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise metformin kullanımı yine kontrendikedir.

**Sulfonilüreler:** ADA 2018'e göre; gliburid (glibenklamid) renal yetmezlikte kullanılmamalıdır. Glipizid için 2,5 mg/gün, glimepid'de ise 1 mg/gün dozunda konservatif tedavi başlanabileceği söylenmiş fakat hipoglisemi için uyandırılmıştır.

TEMĐ 2019'da gliburid için eGFR 30-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> aralığında ise mümkünse kullanılmaması tavsiye edilmiştir. Kullanılması gerekiyorsa doz %50 oranında azaltılmalı şeklinde uyarı yapılmıştır. Gliklazid/glipizid için ise eGFR 30-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> aralığındayken doz %50 oranında azaltılmalıdır. eGFR<30 iken ise tüm sulfonilüreler kontrendikedir.

**Meglitinidler (glinidler):** ADA 2018'e göre; eGFR<30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise konservatif olarak repaglinid için 1 mg, nateglinid için 60 mg dozuyla başlanabilir.

TEMĐ 2019'a göre repaglinid eGFR< 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise, nateglinid ise eGFR<15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalara göre doz ayarlamasına gerek olmadığı bildirilmiştir.

**Tiazolidinedionlar (pioglitazon):** ADA 2018 ve TEMĐ 2019'a göre büyük oranda karaciğerden metabolize olduğu için doz ayarlamasına gerek yoktur. eGFR< 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise sıvı retansiyonuna neden olabileceği için dikkatle ve gereğinde doz azaltılarak kullanılması tavsiye edilmektedir.

**Alfa glukozidaz inhibitörleri:** Akarboz, ADA 2018'e göre eGFR<30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise, TEMĐ 2019'a göre ise eGFR<25 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise kontrendikedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## DPP-4 inhibitörleri:

**Sitagliptin:** ADA 2018 ve TEMD 2019'a göre eGFR >50 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise 100 mg/gün; eGFR 30–50 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise 50 mg/gün; eGFR <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise 25 mg/gün şeklinde verilmesi tavsiye edilmektedir. TEMD'e göre eGFR <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise mümkünse kullanılmaması önerilmiştir.

**Linagliptin:** Güncel kaynaklara göre diyaliz uygulanan hastalar dahil olmak üzere doz ayarlamasına gerek yoktur.

**Saksagliptin:** ADA ve TEMD'e göre eGFR >50 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise 5 mg/gün eGFR ≤50 ise 2.5 mg/gün doz tavsiye edilmektedir. TEMD eGFR<15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise kullanımını önermemektedir.

**Vildagliptin:** TEMD'e göre eGFR<30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise %50 oranında doz azaltılmalıdır. eGFR<15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise tercihen kullanılmamalıdır.

**Alogliptin:** Güncel kaynaklara göre eGFR >60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise 25 mg/gün; eGFR 30–60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> aralığında ise 12,5 mg/gün; eGFR <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise 6,25 mg/gün şeklinde başlanmalıdır. TEMD eGFR <15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> olan vakalarda alogliptin kullanımını önermemektedir.

## GLP-1 reseptör agonistleri:

**Exanatid:** eGFR 30-50 ml/min/1.73m<sup>2</sup> aralığında ise doz %50 oranında azaltılmalıdır. eGFR<30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise kontrendikedir.

**Liksisenatid:** TEMD'e göre eGFR<20 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise, ADA'ya göre de eGFR<15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise kullanılmamalıdır.

Liraglutid, dulaglutid, albiglutid: eGFR<15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise kullanımı kontrendikedir.

## SGLT-2 inhibitörleri:

**Dapagliflozin:** ADA 2018'e göre eGFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise tedaviye başlanmaması; eGFR 30–60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> aralığında ise tedavi almakta olanlarda ilacın kesilmesi önerilirken eGFR <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> olduğunda kullanımının kontrendike olduğu belirtilmiştir. TEMD'e göre ise ülkemizde eGFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> saptandığında kullanımı tavsiye edilmemektedir.

**Empagliflozin:** eGFR <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> olduğunda kullanımı kontrendikedir.

**Canagliflozin:** ADA eGFR 45–59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> aralığındayken 100 mg/gün dozunda verilmesini, eğer eGFR <45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ise tedaviye başlanmamasını ve kullananlarda da devam edilmemesini önermektedir.

TEMD, SGLT-2 inhibitörlerinin, eGFR<45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> olan vakalarda, glisemik kontrol üzerine etkili olmayacağı için kullanımını önermemektedir.

## 9.İnsülin

Kronik böbrek hasarı olan hastalarda hasar ilerledikçe hipoglisemi eğilimi artmaktadır. Bu hastalarda hipoglisemi ve hiperglisemiye yol açan farklı faktörler söz konusudur. Renal glukoneogenez, insülin klirensi ve ilaç klirensinin azalması ayrıca oral alım ve gis emilimini etkileyen faktörler nedeniyle hipoglisemi görülebilmektedir. İnsülin rezistansının artması, insülin sekresyonunun azalması, metabolik komplikasyonlar, periton diyalizinde diyalizattan glukoz absorpsiyonu nedeniyle de hiperglisemi oluşabilmektedir.

ADA ve TEMD eGFR'deki düşüş ile beraber hipoglisemiden korunmak için insülin dozlarının azaltılmasını önermektedir.

## KAYNAKLAR

1. KDIGO. Summary of recommendation statements. Kidney International Supplements (2013) 3, 73–90.
2. Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL, Nachman PH. Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. Am J Kidney Dis 2002; 39:297.

# KONUŞMA METİNLERİ

3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care 2017
4. DCCT Research Group. NEJM 1993;329:977.
5. UKPDS Group. Lancet 1998;352:837.
6. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. Am J Kidney Dis.2014;63(5):713-735.
7. American Diabetes Association. Diabetes Care 2018 Jan; 41(Supplement 1): S73-S85.
8. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. İnsülin-dışı Antihyperglisemik İlaçların Kullanım İlkeleri. 'Satman İ, İmamoğlu Ş, Salman S ve ark. (Editörler). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2019. 12. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Yayınları, Bayt Matbaacılık, Ankara, 2019. ISBN: 978-605-4011-38-4, s. 78-86.
9. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. Sec. 10. In Standards of Medical Care in Diabetesd2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1): S88-S98.

# KONUŞMA METİNLERİ

## HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE HANGİ KOMBİNASYON?

### SERTAÇ ÖZTÜRK

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Güncel hipertansiyon kılavuzlarına göre antihipertansif ilaç tedavisinin faydası kullanılan ilacın cinsinden bağımsız olup büyük ölçüde düşen kan basıncının kendisine aittir. Kan basıncı (KB) düşüş miktarı ile fayda arasında direkt ve yakın ilişki vardır. Hangi ilaç grubu ile hipertansiyon tedavisi yapılırsa yapılsın tek ilaçtan (monoterapi) alınacak olumlu sonuç %50-60 arasında değişir, diğer bir deyimle monoterapi ile %40-50 arasında başarısız sonuç alınmaktadır. Birinci tercih edilen dozlarla KB kontrolü sağlanamazsa maksimum doza çıkarılır ya da birinci ilacın ortalama bir dozundayken ikinci bir ilaç eklenir. KB hedefin 20/10 mm Hg üstünde kalıyorsa en baştan iki ilaç başlanmalıdır. Hangi ilaç grubu olursa olsun, alışlagelen dozun üzerine çıkılması, genellikle başarıya yol açmadığı gibi yan etkiler katlanarak artar. Bu nedenle kombinasyon tedavisi uygulamak en akılcı yol olarak karşımıza çıkar. Kombinasyon tedavisinde amaç, kullanılacak ilaçların antihipertansif etkilerinin sinerjik veya aditif olarak artması ve metabolik iyileşme yanında yan etkilerinin azalmasıdır. Diğer bir deyimle antihipertansif tedavide iki ilacın birlikte kullanımı, kan basıncını azaltmada 1+1>2, yan etki bakımından 1+1 <2 olmalıdır.

#### Monoterapi ile Kombinasyon Tedavisinin Karşılaştırılması

- Verilen ilaç ne olursa olsun monoterapi ile sınırlı sayıda hastada KB hedefleri gerçekleştirilebilir. Örneğin; iki farklı ilaçtan oluşan kombinasyonlara hastaların %75-80'i cevap verirken tek ilaç tedavisinde ilacın en yüksek dozuna bile, hastaların yaklaşık %50-60 kadarı yanıt vermektedir.
- Birçok hastada hedef KB değerlerine ulaşmak için birden fazla ilaç kullanılması gerekebilir. Etkin ve iyi tolere edilebilen çeşitli ilaç kombinasyonları günümüzde mevcuttur.
- Tedaviye monoterapi ile başlanabileceği gibi düşük dozlarda 2 ilaç kombinasyonu ile de başlanabilir ve gerektiğinde ilaç doz ve sayıları artırılabilir.
- Monoterapi KB hafif yükselmiş (Evre 1) ve total kardiyovasküler (KV) riski düşük olan veya düşükün yaşlı hastalarda ilk tercih olabilir. Yaşlı düşükün hastalarda baroreflex sensitivitesi sıklıkla bozulmuş ve hipotansiyon riski artmıştır. KB 2. ya da 3. evre hipertansiyon düzeyinde olan ya da total KV riski yüksek ve çok yüksek kişilerde ilk seçenek düşük doz ikili kombinasyon olmalıdır.
- Kılavuzlarda tek tablette sabit doz kombinasyonlar, kullanılan tablet sayısını azaltarak tedavi uyumunu ve böylelikle KB kontrol oranını artırmaları nedeniyle önerilmektedir. Kombinasyon tedavisi alan hastaların tedaviyi, monoterapi alan hastalardan daha az oranda bıraktığı gösterilmiştir.
- Birçok hastada 2'li kombinasyon da yetersiz kalmakta 3 ya da daha fazla ilaçla kombinasyon gerekmektedir.
- Komplike olmayan hipertansif hastalarda ve yaşlılarda antihipertansif tedavi aşamalı olarak başlamalı, yüksek riskli hipertansiflerde ise KB hedeflerine daha hızlı ulaşılmalı, bunun için başlangıçta kombinasyon tedavisi kullanılmalıdır.

Bu nedenle kombinasyon tedavisinin önemi yeni kılavuzlarda artan ölçüde vurgulanmaktadır. Klinik pratikte hastaların çoğunda hedef değere ulaşmak için kombinasyon zaten gerektiğinden tedaviye hangi ilaçla başlanması çok da önemli olmadığı öne sürülmektedir. Hatta kılavuzlarda hangi ilaçla tedaviye başlanması gerektiğinden ziyade hangi ideal kombinasyonla tedaviye başlanması gerektiğinin daha fazla göz önünde tutulması gerektiği bildirilmektedir. Antihipertansif amaçlı ilaç kombinasyonu tercihi hastanın eşlik eden diğer hastalıkları, seçilecek ilacın endikasyonları ve kontrendikasyonları, ilaçların birbiri ile uyumu göz önüne alınmalıdır.

# KONUŞMA METİNLERİ

Spesifik bir ilaç ya da ilaç kombinasyonunun seçimi ya da diğerlerinden kaçınılması gereken durumları belirlemek için aşağıdaki özellikler göz önüne alınmalıdır:

- Daha önce hastanın belirli bir ilaç grubu ile olumlu ya da olumsuz deneyimleri
- Hastanın KV risk profili ile ilişkili olarak ilaçların KV risk faktörleri üzerine etkisi
- Subklinik organ hasarının varlığı, klinik KV hastalık, böbrek hastalığı ya da diyabet gibi durumlarda bazı ilaçların diğerlerinden üstün olduğunun bilinmesi
- Antihipertansif ilaç kullanımını kısıtlayacak başka hastalıkların bulunması
- Hastada başka nedenlerden dolayı kullanılan ilaçlarla etkileşim
- İlaçların kendisine ve bağlı bulunduğu sağlık kurumuna getirdiği yük. Ancak maliyet hesapları ilaç etkinliği, tolere edilebilirliği ve bireye sağladığı yararın önüne geçmemelidir.
- İlaçların yan etkilerine özellikle dikkat edilmelidir. Tedaviye uyumsuzluğun en önemli nedenidir ve yan etkiler her hastada aynı değildir.
- Günde tek doz kullanılan ve 24 saat etkinliği olan ilaçlar tercih edilmelidir. Bu etki ofiste, evde ya da ambulatuvar KB ölçülerek kontrol edilebilir. İlaça uyum da daha kolay sağlanır.

Bu perspektifle bakıldığında genel hipertansif popülasyonda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ), anjiyotensin reseptör bloker (ARB), diüretik, beta bloker (BB) ve kalsiyum kanal blokeri (KKB) grubu ajanlar antihipertansif tedavinin ve kombinasyonların temelini oluşturmaktadırlar. Tercih edilen kombinasyonlar renin anjiyotensin sistemini (RAS) bloke eden ajanları (ya ACEİ veya ARB) kalsiyum kanal bloker veya diüretik ile birlikte ihtiva etmelidir. Beta blokerler ancak angina, postmiyokardiyal infarktüs, kalp yetersizliği veya kalp hızı kontrolü gereken spesifik klinik durumların varlığında diğer majör ilaç sınıflarından herhangi biriyle kombine edilmeleri önerilir. Kombinasyon tedavisi kararlaştırıldığında tercihen tek tablet içinde ikili ilaç kombinasyonu ile başlanması önerilir. İkili antihipertansif ajanla kan basıncı kontrolü sağlanamadığında yine tercihen tek tablet içerisinde bir RAS bloker bir KKB ve bir diüretik içeren üçlü ajan kombinasyonuna geçilmesi önerilir. Üçlü antihipertansif ajan kombinasyonu genellikle başlangıç tedavisi olarak önerilmez. Üçlü ilaç kombinasyonu ile kan basıncı kontrol edilemezse bu durum rezistan hipertansiyon olarak değerlendirilmelidir. Tedaviye ek olarak kontrendike olmadıkça spiranolakton (25-50mg/gün) veya amilorid (10-20mg/gün), daha yüksek doz tiazid diüretikler veya tiazid benzeri diüretikler, belirgin renal yetersizliği olan hastalarda (eGFR < 45mg/dl) loop diüretikler, beta blokerler, alfa blokerler, merkezi etkili ajanlar (klonidin, rilmenidin) ya da nadiren minoksidil eklenmesi önerilir.

Yine de hiçbirinin ideal olduklarını iddia edemeyiz. İçlerinde bazılarının uzun dönemde az da olsa basit yan etkiler nedeniyle tolerans ya da tedaviye uyum gibi sorunları ideale ulaşmalarındaki en önemli engeldir. Öte yandan eşlik eden hastalıklara faydaları göz önüne alındığında, örneğin; beta bloker + KKB kombinasyonu iskemik kalp hastalığı ve angina pektoris'te ya da beta bloker+ ACEİ ya da ARB kombinasyonu kalp yetersizliğinde ideal kombinasyonlar olmaktadır. Yapılan çalışmalarda RAS bloker+KKB kombinasyonu ile RAS bloker+Diüretik kombinasyonları karşılaştırıldığında KV olay gelişimi açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca her iki kombinasyon da BB+Diüretik kombinasyonuna oranla KV olay gelişimini azaltmada üstün bulunmuşlardır. ACEİ+ARB kombinasyonları yan etki artışı ve düşük etkinlik nedeniyle kullanımı sakıncalı bir kombinasyondur. Beta bloker+diüretik kombinasyonları birçok çalışmada öteki kombinasyonlar kadar etkili bulunsada, hassas bireylerde öteki kombinasyonlara kıyasla yeni diyabet gelişimine daha fazla neden olduğu görülmüştür. Böylesi sorunların varlığında metabolik olumsuzluklar organ hasarını azaltma ve kardiyovasküler olayları azaltma gibi önemli hedeflerin yanında gözardı edilmelidir.

Öte yandan hastanın hipertansiyona eşlik eden klinik ya da subklinik hastalığının varlığı bir ilaç grubunu ötekinden üstün kılabilmektedir. Özel bazı durumlarda ve klinik koşullarda ilaç seçimi kılavuzlarda ayrıntılı olarak yer almaktadır. Kılavuzlar ilaç seçiminde klinik olayların önlenmesi yanında organ hasarını önlemek ve hatta mümkünse bireyin daha yüksek riskli bir duruma geçmesini de önlenmesinin önemine sürekli vurgu yapmaktadır. Yüksek KV riski yansıtan diyabet ya da atrial fibrilasyonun gelişmesinin önlenmesi veya böbrek yetmezliğindeki kötüleşmenin önlenmesi, bu duruma verilebilecek örneklerdir. Örneğin renal korunmada RAS blokajının diğer ilaç gruplarından daha iyi sonuç verdiği iyi bilinmektedir ve bu nedenle seçilecek kombinasyonlarda mutlak yer almalıdır. Metabolik sendromlu bireylerde diyabetin önlenmesinde RAS blokajı ve kalsiyum antagonistlerinin beta bloker ve diüretiklerden üstün koruma sağladığı da örnek gösterilebilir.



# KONUŞMA METİNLERİ

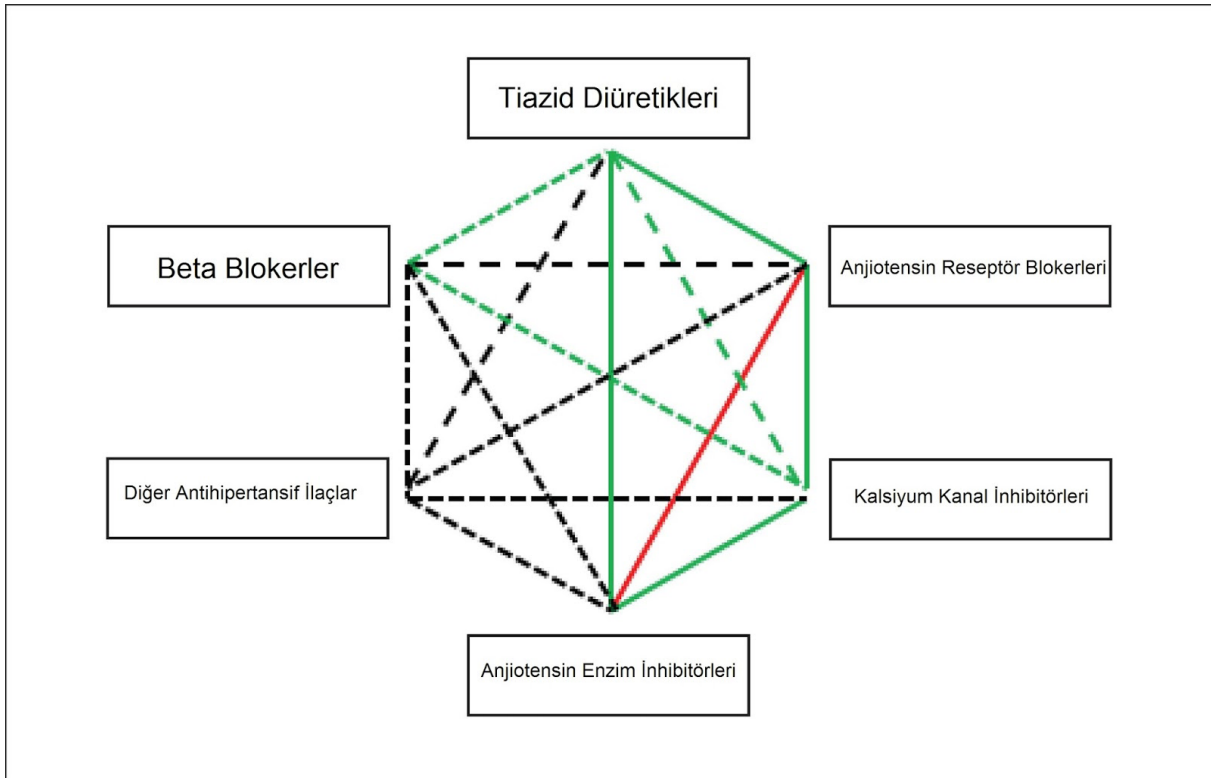
**Tablo 1.** Hipertansiyon tedavisinde eşlik eden duruma da yararlı olabileceği düşünülen ilaç grupları

Asemptomatik Organ Hasarı	İlaç Grupları
Sol Ventrikül Hipertrofisi	ACEİ, KKB, ARB
Asemptomatik Ateroskleroz	KKB, ACEİ
Mikroalbuminüri	ACEİ, ARB
Böbrek yetersizliği	ACEİ, ARB
<b>Klinik Olay Varlığı</b>	
Geçirilmiş İnme	Etkin kan basıncı düşüren herhangi bir ilaç
Geçirilmiş miyokard infarktüsü	BB, ACEİ, ARB
Angina Pektoris	BB, KKB
Kalp yetersizliği	Diüretikler, BB, ACEİ, ARB, Aldosteron antagonisti
Aort anevrizması	BB
Atriyal fibrilasyon (önleme)	ACEİ, ARB, BB
Atriyal fibrilasyon (hız kontrolü)	BB, KKB (verapamil, diltiazem)
Taşiaritmiler	BB, KKB (nondihidropiridin)
Proteinüri	ACEİ, ARB,
Periferik damar hastalığı	KKB
İzole sistolik HT (yaşlılarda)	Diüretikler, KKB
Sol ventrikül hipertrofisi/disfonksiyonu	ACEİ
Metabolik Sendrom	ACEİ, ARB, KKB
Diyabetes Mellitus	ACEİ, ARB
Gebelik	Alfa metil dopa, BB, KKB
Esansiyel Tremor	BB (kardiyoselektif olmayan)
Migren	BB (kardiyoselektif olmayan) KKB (nondihidropiridin)
Hipertiroidi	BB (kardiyoselektif olmayan)
Osteoporoz	Tiyazid grubu diüretikler
ACEİ'e bağlı öksürük	ARB

**BB:** Beta Bloker **ACEİ:** ACE inhibitörü **ARB:** Anjiyotensin reseptör blokeri

**KKB:** Kalsiyum kanal blokeri

**Şekil 1.** Antihipertansif ilaç sınıflarının olası kombinasyonları



# KONUŞMA METİNLERİ

Yeşil sürekli çizgiler tercih edilen kombinasyonları, yeşil kesik çizgiler yararlı kombinasyonları, siyah kesik çizgiler olası kombinasyonları, kırmızı sürekli çizgi önerilmeyen kombinasyonları göstermektedir.

Şekle göre:

- Tiyazide diüretik ve ACEİ
- Tiyazid diüretik ve anjiyotensin reseptör antagonist
- Kalsiyum antagonist ve ACEİ
- Kalsiyum antagonist ve anjiyotensin reseptör antagonist
- Kalsiyum antagonist ve tiyazid diüretik
- Beta bloker ve kalsiyum antagonistleri kombine edilebilir
- ACE ve ARB kombine edilmemelidir.
- Beta blokör ve diüretik kombinasyonu dikkatli yapılmalıdır.

**Tablo 2.** Antihipertansif ilaçların kesin ve olası kontrendikasyonları

İlaç grubu	Kesin kontrendikasyon	Olası kontrendikasyon
Tiazid diüretikler	Gut	Metabolik Sendrom, Glikoz intoleransı, Gebelik, Hiperkalsemi, Hipopotasemi
Beta blokerler	Astım, İleri derece sinoatriyal veya AV bloklar, Bradikardi (KTA<60/dk)	Metabolik Sendrom, Glikoz intoleransı, sporcular veya fiziksel olarak aktif insanlar, KOAİ
Kalsiyum kanal blokerleri (Dihidropridin grubu)		Taşaritmiler, Kalp yetersizliği (Class III veya IV), Ciddi bacak ödemi
Kalsiyum kanal blokerleri (Nondihidropridin grubu) Verapamil, Diltiazem	Kalp yetersizliği İleri derece sinoatriyal veya AV bloklar, Ciddi sol ventrikül (LV) disfonksiyonu (EF<%40) Bradikardi (KTA<60/dk)	Konstipasyon
Anjiyotensin dönüştürücü enzim blokerleri (ACEİ)	Gebelik, Geçirilmiş anjiyonötik ödem, Hiperpotasemi (K>5,5mmol/l), Bilateral renal arter stenozu	Güvenilir kontrasepsiyon uygulamayan gebelik riski taşıyan kadınlar
Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)	Gebelik, Hiperpotasemi (K>5,5mmol/l), Bilateral renal arter stenozu	Güvenilir kontrasepsiyon uygulamayan gebelik riski taşıyan kadınlar

## Kaynaklar

1. 2017 Amerika Hipertansiyon Kılavuzu
2. 2018 ESH/ESC (Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti/Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti) Kılavuzu
3. 2018 Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği)
4. 2019 Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu

# KONUŞMA METİNLERİ

## STEROİD TEDAVİSİNE DİRENÇLİ İTP TEDAVİSİ

NACİYE DEMİREL

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ HEMATOLOJİ KLİNİĞİ

İmmun (idiopatik) Trombositopenik Purpura (İTP) trombositlere karşı oluşan otoantikörlerin trombositlerin yaşam sürelerini kısaltması sonucu gelişen ve izole trombositopeni ile seyreden edinsel bir hastalıktır. (1)

İTP'de periferik trombosit yıkımı kemik iliğinden megakaryosit artışı ile karşılanmaya çalışılır, ancak otoantikörler megakaryositleri de etkileyebilir ve üretimi bozabilir. (1, 2)

İTP'de trombositopeni eşik değeri 100.000/mm<sup>3</sup> olarak kabul edilmiştir, görülme sıklığı 100.000'de 2 ila 4'tür. (1, 2, 3) Trombositopenin ağırlığına göre kanama bulguları gelişir, kanamalar genelde deri-mukoza kanamaları şeklinde olup nadiren hayatı tehdit edici kanamalar görülebilir. (1, 2, 3)

İTP çocuklarda genellikle infeksiyon veya aşılama sonrası akut olarak ortaya çıkar, kısa zamanda spontan düzelme eğilimindedir. (1, 3) Erişkinlerde ise genellikle kronik bir hastalık şeklindedir. Bu nedenle erişkin ve çocuklarda tedavi yaklaşımları da bazı farklılıklar gösterir. (1, 2, 3)

İTP düşük trombosit sayısından sorumlu klinik olarak belirgin bir durum olmadan izole trombositopeni ile karakterize bir dışlama tanısıdır, tanıyı doğrulayacak bir güvenilir laboratuvar testleri yoktur. (2) Bu nedenle İTP tanısı öncelikle trombositopeni yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konmaktadır. (1)

### Tablo 1: Trombositopeni nedenleri (1)

- 1. Yalancı trombositopeni:** Kanda dev trombositlerin olması, EDTA'ya bağlı aglütinasyon, trombosit satellitizmi ve GPIIb-IIIa antagonistlerinin kullanılması.
- 2. Trombosit yapımının bozulması**
  - a. Konjenital nedenler:** Amegakaryositik trombositopeni, MYH9-ile ilişkili trombositopeniler (May Hegglin anomalisi, Fechtner sendromu, Ebstein sendromu ve Sebastian sendromu), Bernard Soulier sendromu, ailevi akdeniz makrotrombositopenisi, gri trombosit sendromu, TAR sendromu, Tip IIb-von Willebrand hastalığı.
  - b. Edinsel nedenler:** Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar, miyelodisplastik sendrom, aplastik anemi, kemoterapi, radyoterapi, infeksiyon hastalıkları (HIV, parvovirüs, CMV, tüberküloz, bruselloz ve diğerleri), B<sub>12</sub> vitamini ve folik asit eksiklikleri, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri.
- 3. Trombosit yıkımının artması**
  - a. İmmün yıkıma bağlı trombositopeni:**
    - i. Otoimmün trombositopeni: İmmün trombositopeni (İTP), sekonder (gebelik infeksiyonlar, kollajen doku hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar ile birlikte gelişen) immün trombositopeni.
    - ii. Alloimmün trombositopeni: Neonatal trombositopeni ve posttransfüzyon purpura
    - iii. İlaça bağlı trombositopeni
  - b. İmmün olmayan trombosit yıkımı:**
    - i. Trombotik mikroanjyopatiler: Trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendromu, gebelikle ilişkili trombotik mikroanjyopati
    - ii. Dev hemanjyomlarda trombosit yıkımı (Kasabach-Merritt fenomeni)
    - iii. Tüketim koagulopatisi
    - iv. Yabancı yüzeylerin trombositleri parçalaması
    - v. Hemofagositozis
- 4. Trombositlerin anormal dağılımı**
  - a. Hipersplenizm
  - b. Hipotermi
  - c. Masif transfüzyon

# KONUŞMA METİNLERİ

Uluslararası İTP çalışma grubunun (IWG) 2009'da yayınladığı yeni terminolojik tanımlamalar ve 2010-2011 ASH (American Society of Hematology) tanı ve tedavi kılavuzları tüm dünyada olduğu gibi bizde de kabul görmüştür. Bu terminoloji ve kılavuzlara göre:

- İTP'de etyolojik değerlendirme:** Etiyolojide rol oynayan faktörlere göre İTP, primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılmıştır:
  - Primer İTP:** Trombositopeniye neden olan bir durum tarafından tetiklenmeyen otoimmün bir hastalıktır. (2, 4, 5) Erişkin vakaların %80'i primer İTP'dir. (3)
  - Sekonder İTP:** Primer İTP dışındaki tüm İTP bu gruptadır. (Tablo 2) (1, 2, 3, 4, 5) Genellikle İTP'ye neden olan durum parantez içinde belirtilir: örnek olarak 'Sekonder İTP (SLE, HBV ilişkili)' verilebilir.
  - İlaça bağlı İTP:** İlaça bağlı İTP (DITP), trombosit yıkımına neden olan ilaca bağlı trombosit antikörleri nedeniyle oluşan trombositopenidir. İlaçlara bağlı gelişen kemik iliği baskılanmasından ayırt edilmelidir. (5)

## Tablo 2. Sekonder immün trompositopeniler (1)

- Otoimmün hastalıklar:** Sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu v.b
  - İnfeksiyonlar:** Hepatit virüslerine bağlı akut ve kronik infeksiyonlar (HCV, HBV, HIV, Parvovirüs, CMV, H.pylori infeksiyonu, diğer sistemik infeksiyonlar (tüberküloz, bruselloz)
  - İlaçlar
  - Aşılar
  - İmmün yetersizlik sendromları: 'Common variable immune deficiency' (CVID) ve diğer immün yetersizlikler
  - Lenfoproliferatif hastalıklar: kronik lenfositik lösemi, lenfomalar
  - Solid tümörler
  - Transfüzyon (post-transfüzyon purpura)
- Teşhisten sonraki geçen süre:** İTP'nin yeni tanı, persistant (ısrarcı) veya kronik olarak adlandırılacağını belirler. (1, 2, 3, 4)
    - Yeni tanı İTP:** Tanıdan itibaren ilk 3 ayı kapsar.
    - Persistant (ısrarcı) İTP:** Tanıdan itibaren 3-12 ayları kapsayıp, spontan remisyona girmeyen veya tedavi kesildikten sonra remisyonda kalamayan olguları içerir. (1, 2, 4)
    - Kronik İTP:** Tanıdan itibaren 12 ay veya daha fazla süren İTP'ye denir. (1, 2, 4)
  - İTP'nin şiddeti:** Klinik olarak anlamlı kanama bulguları olan vakalar ağır İTP olarak sınıflanmaktadır. Ağır İTP'de trombosit sayısı  $20.000 \text{ mm}^3$ 'ün altındadır. (2, 3, 4)
  - Tedavi yanıtının tanımlanması:** Yanıt için kanama bulguları olmamalı.
    - Yanıt:** Trombosit sayısı  $>30.000 \text{ mm}^3$  olan ve başlangıç trombosit sayısının iki katına ulaşılmış olması. (1, 2)
    - Tam yanıt:** Trombosit sayısının  $\geq 100.000 \text{ mm}^3$  olması. (1, 2)
    - Yanıtsızlık:** Trombosit sayısının  $<30.000 \text{ mm}^3$  olması ve başlangıç trombosit sayısının iki katına ulaşmamış olması. (1, 2)
  - Refrakter İTP:** Splenektomi uygulanmış, splenektomi sonrası trombositopenik seyreden, kanama bulguları varlığı veya tedaviyi gerektiren klinik koşulların olduğu durumlar. (1, 2)
  - Kortikosteroid bağımlılığı:** Trombosit sayısının  $>30.000 \text{ mm}^3$  olması için veya kanamanın önlenmesi için devamlı veya aralıklı en az 2 ay kortikosteroid kullanımı gereken durumlar. (1)

## İTP TANISI: İTP'de tanı sekonder trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile konur. (1)

- Hastanın kanama dışında yakınması olmamalıdır.
- Anamnezde immün trombositopeniden sorumlu olabilecek aşılama, yakın zamanda geçirilmiş infeksiyonlar, tekrarlayan infeksiyon atakları (immün yetersizlik sendromları açısından), kronik hepatit öyküsü, gebelik morbiditesi, otoimmün hastalıklara ait öyküsü bulunmamalıdır.
- Aile öyküsünde trombositopeni ve buna eşlik eden anomaliler sorgulanmalıdır. (1, 3)
- Fizik muayene, kanama bulguları dışında normal olmalıdır. (1)
- Tam kan sayımında izole trombositopeni olmalıdır. (1)

# KONUŞMA METİNLERİ

6. Periferik yaymada atipik hücre, şistositler, Döhle cisimciği, eritrosit ve lökositlerde displazi bulgusu olmamalıdır. Tedavi kararı, trombosit sayısının periferik yayma ile değerlendirilmesinden sonra verilmelidir. (1)
7. Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı normal olmalıdır. (1)
8. Biyokimyasal analizler açıklanabilir nedenler dışında normal olmalıdır. (1)
9. HIV, hepatit virüsleri (HCV, HBV) serolojisi bakılmalıdır. (1)
10. Kan grubu tayini, direkt antiglobulin tayini yapılmalıdır. (3)
11. Helicobacter pylori testi: Üre- nefes testi veya dışkıda antijen bakılması önerilebilir. (1)
12. Kemik iliği incelemesi: Erişkin hastalarda anamnez, fizik muayene, periferik kan incelemesi ve biyokimyasal incelemelerde bir anormallik saptanmadıysa kemik iliği incelemesine gerek yoktur. Ancak tanı sırasında veya hastanın izleminde primer İTP ile ilişkilendirilemeyen, başka bir hematolojik hastalık düşündürecek bulguları olanlarda, mutlaka kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. (1) IWG grubu 60 yaşın üstündeki yeni tanı İTP'li hastalarda kemik iliği biyopsisini önermekte, ancak ASH kılavuzu sadece gerekli vakalar için önermektedir. (3)

**ERİŞKİN İTP TEDAVİSİ:** Tedaviyle ilgili en önemli kararlar hastanın herhangi bir tedaviye ihtiyaç duyup duymadığı ve hangi tedaviyi kullanması gerektiğidir. (2) Tedavinin amacı majör kanamayı önleyecek güvenli bir trombosit sayısına ulaşmak, trombosit sayılarını normale getirmek değildir. (1, 2) Ancak kanama riskini herhangi bir hasta için tahmin etmek zor olabilir. Şiddetli kanama nadir görülür ve hastaların tedavi ile ilişkili toksisitelere bağlı komplikasyon gelişmesi daha fazla olabilir. (2, 6) Bu nedenle, İTP hastalarının optimal yönetimi çoğu zaman zordur ve oldukça bireysel bir yaklaşım gerektirir. (6) Ancak genellikle kabul gören yaklaşım trombosit sayısı  $<30.000 \text{ mm}^3$  olanlarda veya trombosit sayısı  $>30.000 \text{ mm}^3$  olmasına rağmen anlamlı kanama bulgusu olanlarda tedavi başlanmalıdır.

## 1. Yeni tanı İTP'de birinci basamak tedavi

**a. Kortikosteroid tedavisi:** Oral kortikosteroidler erişkin İTP tedavisinde birinci basamakta ilk tercih edilen ilaçlardır. Prednizolon genelde 1-2 mg/kg/gün dozunda 2-4 hafta verilip, doz azaltarak 4-6 haftada kesildiğinde yanıt oranları %60-80 arasındadır, ancak relaps sıklığı da %70-80'dir. (6) Uzun dönemde tam yanıt oranları ise %20 civarındadır. (2) Ancak uzun dönem kullanımlarında gelişen en önemli komplikasyonları; cushingoid görünüm, hipertansiyon, hiperglisemi, osteopeni, osteoporoz, peptik yakınmalar, psikoz, strialar, nadiren avasküler nekrozdur. (1, 2, 3, 6)

Akut kanama veya trombosit değerlerinin hızlı yükseltilmesi gereken durumlarda düşük doz steroid tedavisine erken yanıt alınamayan vakalarda pulse HDMP (yüksek doz metilprednizolon) 0,5-1 gr/gün 3 gün iv yapılabilir, 5 gün içinde trombosit  $>50.000$  yükseltmede ivig (intravenöz immunglobulin) kadar etkilidir. (İVİG %79, HDMP %60) (2) Aynı şekilde HDDM (yüksek doz deksametasone) 40 mg/gün, oral, 1-4 gün ayda 1-3 siklus şeklinde kullanılabilir. Eğer 4 hafta kullanılan steroid tedavisine yanıt alınamamışsa ilaç kesilmelidir. (1, 2, 3, 6)

**b. İVİG:** Genellikle 1gr/kg/gün 1-2 gün veya 400mg/kg/gün 5 gün iv uygulanır, etkisi geçicidir. Ancak trombosit sayısını steroidlere nazaran hızlıca 24-48 saat içinde yükseltir. İvig genellikle acil bir invaziv prosedür ihtiyacı olan ve/veya steroid dirençli hastalarda daha kesin 2. basamak tedaviye köprü oluşturan hastalar için hazırlık olarak ya da şiddetli kanaması olanlarda acil hayat kurtaran bir tedavi ajanıdır. İvig'in erişkin İTP'de rutin tedaviden daha fazla kurtarma tedavisi olduğu düşünülmektedir. (2, 6)

İvig tedavisine bağlı gelişen yan etkiler genellikle hafif ve geçicidir, ancak ciddi yan etkiler de görülebilir. (2) En sık görülen yan etkiler: Baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, ateş, titreme, halsizlik, taşikardi, aritmi, hipotansiyon, alerjik reaksiyondur. (1, 2)

Baş ağrısı, aseptik menenjit veya intrakraniyal kanamadan ayırt edilmelidir. (2)

Nadir görülen yan etkiler: Anafaksi, hemolitik anemi, böbrek yetmezliği ve trombozudur. (2) Anafaksi; selektif IgA eksikliği olanlarda görülebilir, bu olgulara IgA içermeyen ivig verilmelidir. (1, 2)

**c. Anti-D:** Eğer steroid tedavisine kontrendike bir durum veya cevapsızlık var ise, hasta Rh+ ve splenektomili değilse, beraberinde otoimmün hemolitik anemi yoksa Anti-D serumu kullanılabilir. (1, 2) Kullanım dozu 50-75 mcg/kg iv infüzyonu şeklinde uygulanır, trombosit sayısı düştüğünde tekrarlanabilir. (2) İvig ile ben-

# KONUŞMA METİNLERİ

zer yanıt oranlarına sahip olması, infüzyon süresinin kısalığı ve etki süresinin uzun olması (3-4 hafta, bazı hastalarda daha fazla sürede) ivig ile kıyaslandığında üstünlükleridir. (1, 2) Yan etkiler, ivig infüzyonunda görülenlerle benzerdir. (2) Nadiren akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu görülebilir (tüm vakaların %1'inden azında); yaşamı tehdit eden intravasküler hemoliz, yaygın damar içi pıhtılaşmasına ve akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve infüzyon esnasında ve sonrasında hastalar bu reaksiyon için gözlenmelidir. (2)

## 2. Yeni tanı İTP'de ikinci basamak tedavi

**a. Splenektomi:** İkinci basamak tedavide engel bir durum yoksa splenektomi yapılması kılavuzlar tarafından önerilmektedir. Splenektomi tanıdan sonra en az 6 aydan sonra yapılmalıdır, çünkü bu dönemde hala spontan remisyon olasılığı mevcuttur. (1, 2, 3) Ancak birden fazla ilaca yanıtız, kanama bulguları olan yeni tanı İTP ve persistant İTP'de 6 aydan daha kısa sürede yapılabilir. (1, 2, 3) Splenektomi yapılan hastaların %70 ila 80'i remisyona girer. (3, 6) Uzun süreli yanıt oranları ise 5-10 yılda yaklaşık %60'tır, %14 hasta yanıtız, yanıtı hastaların %20'sinde ise mevcut yanıt, zaman içinde kaybolur. (1, 6) Splenektominin en önemli komplikasyonları: kanama, infeksiyon, trombozdur. (1, 3, 6)

**b. Rituximab:** İTP'de splenektomi dışında kür sağlayabilecek diğer tedavi şeklidir. Standart dozda (375mg/m<sup>2</sup>/gün) 4 doz uygulamada yanıt oranları %40-60'lardadır, ancak uzun dönem yanıt oranları splenektomi kadar iyi değildir ve 5 yıl sonra yanıt oranları %20'lerdedir. (3, 6) Nüks eden olgularda tekrar Rituximab verilerek yanıt oluşturulabilir ancak tekrarlanan Rituximab uygulamalarının güvenliği ve etkinliği konusunda henüz yapılmış çalışmalar yoktur. (3)

Aktif hepatit B olan olgularda kullanılmaz. En ciddi yan etkileri: progresif multifokal lökoensafolapati, serum hastalığı ve anaflaksidir. (1)

**c. TPO (trombopoetin) reseptör agonistleri:** TPO agonistleri trombopoetin reseptörüne bağlanarak megakaryositleri aktive eder, trombosit üretimini uyarırlar. (6) Erişkin kronik İTP tedavisinde iki TPO agonisti olan romiplastim ve eltrombopeg ruhsatlıdır, çocuklarda eltrombopeg'in ruhsatı mevcuttur. (3, 6) Kronik İTP'de TPO agonistleri ile tedavi %80'lerde remisyon sağlar. (6) Romiplastim dozu 1-10 µg/kg/gün SC haftada bir gün uygulanır, yanıt 1-4 haftada ortaya çıkar, ilaç devam edildiği sürece yanıt korunur. (1, 3, 6) Eltrombopeg trombosit sayısını 50.000'in üzerine çıkartmak için 25, 50, 75 mg/gün po uygulanır, etkisi 2. haftadan sonra başlar. Her iki ilaç da splenektomi olmuş ya da olmamış hastalarda benzer etkilere sahiptir, ilaçlardan birine yanıtız hasta diğer TPO agonistine yanıt verebilir, kendi aralarında çapraz direnç yoktur. (1, 3, 6) En önemli yan etkileri: ilaç kesilince rebound trombositopeni gelişmesi, tromboembolik olaylar, kemik iliğinde fibrozis, katarakt gelişimidir. (1, 3, 6) Diğer yan etkiler; baş ağrısı, halsizlik, nazofaranjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, artraljidir. (1, 3) Eltrombopeg kullanımında vakaların %13'ünde hepatotoksisite ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilir. (1, 6)

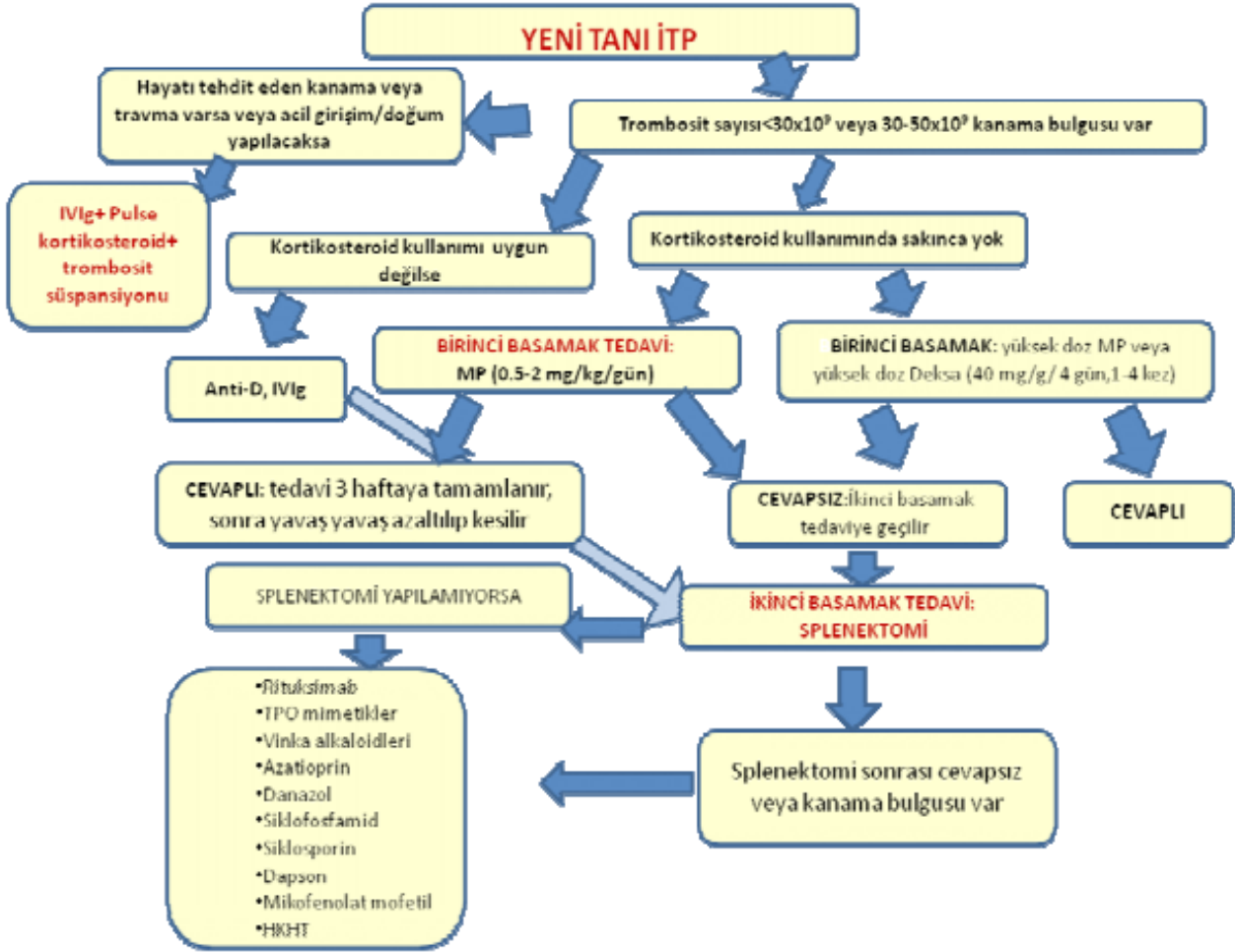
**d. Diğer tedaviler:** Tüm tedavilere cevapsız olan hastalarda azotiyoprin 50-150 mg/gün, siklofosamid 1-2 mg/kg/gün, vinka alkaloidleri 1-2 mg/hafta 4 doz, siklosporin 2.5-3 mg/kg/gün, danazol 75-100 mg/gün (postmenepozda) kullanılabilir. (1, 3)

Tüm bu tedaviler Şekil 1'de özetlenmiştir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Şekil 1. İTP'de tedaviler (1)

## C) ERİŞKİN İTP TEDAVİSİ



### Kaynaklar

1. İTP Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği, 2011.
2. Donald M Arnold. UpToDate, July 2019.
3. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood. 2017 May 25; 129(21):2829-2835.
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009; 113(11):2386-2393.
5. James N George, Donald M Arnold. UpToDate, July 2019.
6. Jan-Paul Bohn, Michael Steurer. Current and evolving treatment strategies in adult immune thrombocytopenia. Memo 2018; 11(3):241-246

# KONUŞMA METİNLERİ

## BİR OLGU İLE REFLÜ TEDAVİSİNDE YANLIŞLAR

CEREN GÜR

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**Giriş:** Gastroözafagial reflü (GÖR) mide içeriğinin özafagusa geri kaçmasıdır. Özellikle yemek sonrası dönemlerde ve uykunun REM (rapid eye movement) fazında olmak üzere gün içinde 10-15 kez tekrar edebilen fizyolojik bir olaydır. Daha sık tekrarladığında , daha uzun sürdüğünde ve özellikle uykuda oluştuğunda artık patolojik GÖR söz konusudur ki genellikle bu özafagus mukozasında hasarlanma ve çeşitli semtomlarla birlikte. Bu durumda gastroözafagial reflü hastalığından (GÖRH) bahsedilir. Toplumun yaklaşık %20 sinde GÖRH görülür.

**Olgu:** 33 yaşında erkek hasta yaklaşık 1 aydır devam eden epigastrik ağrı , göğüste yanma ve kuru öksürük şikayeti ile polikliniğe başvuruyor. Semptomların yemekten sonra ve sırt üstü yatınca şiddetlendiğini belirtiyor. Son 1 haftadır da yanmanın yanı sıra boğaz ağrısı ve ses kısıklığı tarifliyor. Bunların dışında kilo kaybı , kanama öyküsü, gastrointestinal sistem tümörü aile öyküsü yok. Yapılan fizik muayenesinde orofarinkste patolojik bulgu yok, tüm sistem muayeneleri normal. Hemogloblin ve hematokrit değerleri normal olarak saptanıyor.

Hastaya GÖR düşünülerek proton pompa inhibitörü (PPI) reçete ediliyor. İki hafta sonraki kontrolünde hasta şikayetlerinde belirgin bir azalma olmadığını belirtiyor. Bunun üzerine hastaya üst gastrointestinal sistem endoskopisi planlanıyor. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde ; gastroözafagial bileşkede hafif inflamasyon bulguları mevcut. Onun dışında herhangi bir patoloji gözlenmiyor. Hızlı testte Helicobacter Piloni negatif görünüyor. Hastanın bu kez tedavisinde beslenme önerileri , ve PPI tedavisinin yanına semptomları için anti asit tedavi ekleniyor. Bir ay sonraki kontrolünde ise hastanın semptomlarının neredeyse kaybolduğu gözleniyor. İlaçlar kesiliyor. Yaklaşık 2 hafta sonra hasta nüks eden semptomlarla geri geliyor.

### Gastroözafagial Reflü Hastalığında Tedavi Yaklaşımları:

Gastroözafagial reflü tedavisinin asıl amacı semptomların giderilmesi, varsa özafajitin iyileştirilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve sağlanan remisyona idamesidir. Hastalık seyri hastadan hastaya değişebileceğinden, her hastanın ayrı değerlendirilmesi gerekir. Şikayetleri çok seyrek ve hafif olan hastalarda yalnızca anti asit tedavi yeterli olabileceken, kronikleşen ve şiddetli semptomu olanlarda mide asit sekresyonunu baskılamak gerekebilir. Kronik seyirli ve nükslerle giden bir hastalık olduğu için ise hastaların yaşam tarzı değişikliklerini benimsemeleri yönünden aydınlatılmaları gerekir ( yatak başının yükseltilmesi, çay, kahve, sigara, alkol tüketilmemesi, semptomları arttıracak gıdalardan uzak durulması, fazla kilolardan arınma, yatmadan hemen önce yemek yenilmemesi vb) .

Antiasitler, semptomlarda hızlı düzelme sağlamak ile birlikte, bol miktarda ve sık aralıklarla reçete edilmelidir. Hafif vakalarda tek başlarını ve ya ağır durumlarda diğer tedavilere yardımcı olarak kullanılırlar.

Mide asit sekresyonunu azaltmak için ise H2 reseptör blokerleri ve PPI lar kullanılmaktadır. H2 reseptör blokerleri GÖR tedavisinde yüksek dozda ve günde 2 kez kullanımı önerilmelidir. Uzun süreli kullanımlarda (>14 gün), tolerans gelişebildiğinden etkisi azalabilir. Hasta bu açıdan muhakkak bilgilendirilmelidir.

Hangi dozda olursa olsun PPI lar H2 reseptör blokerlerinden üstündür. Plazma yarılanma ömürleri 1-2 saat



# KONUŞMA METİNLERİ

kadardır. Tedaviye başlandıktan 2-3 gün sonra etkileri gözlenmeye başlanır ve ilaç etkisinin tamamen ortadan kalması tedavinin kesilmesinden yaklaşık 4-7 gün sonra olur. Etki etmeleri için mutlaka yemekten 30-45 dakika önce alınmaları gerekir. Mide asitini oldukça güçlü şekilde baskırlar ve minimum 8 haftalık tedavi olarak kullanılmalılardır.

Prokinetikler teorik olarak alt özafagial sfinkter basıncını arttırıp, özafagus peristaltizmini kuvvetlendirerek mide boşalmasını hızlandırmak sureti ile GÖR tedavisinde katkıda bulunsalar da faydaları oldukça sınırlıdır. Tedavide tek başlarına kullanılmazlar.

Reflü tedavisinde en önemli noktalardan biri tedavi kesildikten sonra hastaların çoğunda semptomların tekrarlamasıdır. Bu nedenle hastaların çoğunda idame tedavisi gerekmektedir. İdame tedavisi için H2 reseptör blokerleri kullanılabilirse de çoğu hastada PPI lara gerek duyulur. Tedavi birden bire değil ilaç dozu gittikçe azaltılarak ve gerekirse PPI dan H2 reseptör blokerlerine geçerek 6-8 haftalık bir sürede kesilmesi tavsiye edilir. Son yıllarda başlanan bir yaklaşım da hastaların sadece ihtiyaç duyduklarında (on demand) PPI kullanmalarınıdır ki oldukça iyi sonuçlar vermiştir.

Yeterli dozda asit supresyon tedavisine rağmen yanıt vermeyen olgularda 24 saatlik pH monitörizasyonu yapılmaktadır. İlaç kullanmasına rağmen monitörizasyonunda asit reflüsü olanlar Zollinger Ellison sendromu yönünden araştırılmalı , gerekirse cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Monitörizasyonu normal olan durumlarda ise akıla enfeksiyöz özafajit, eozinofilik özafajit, özafagus un motilite bozuklukları, fonksiyonel heartburn gibi hastalıklar akla gelmelidir. Uzun süreli PPI kullanımı hipoklorhidri oluşturarak midede aşırı bakteriel çoğalmaya, b 12 ve demir emiliminde bozulmaya , Helicobacter pilori gastritinin şiddetlenmesine, polip oluşumuna , parietal hücre hiperplazisi ve/ve ya gastrik karsinoid oluşumuna sebep olabilir.

Son yıllarda GÖR tedavisinde endoskopik yöntemler de kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar : Stretta yöntemi, endoskopik gastropласти, alt özafagus sfinkterinin güçlendirilmesine yönelik etilen vinil alkol polimer enjeksiyonudur. Endoskopik yöntemlerin etkinlikleri tam olarak açığa kavuşmadığından , ve uygulanmaları sırasında hasta ölümine varabilecek ciddi yan etkileri olabileceğinden dolayı , ancak seçilmiş vakalarda , çok iyi bir değerlendirme sonrasında ve tecrübeli ellerde yapılmaları önerilmektedir.

Medikal tedavilere rağmen GÖR hastalarının %10-15 inde cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulur. Medikal tedaviye yanıt vermeyen şiddetli özafajit , hemorajik özafajit ve ya solunum sistemine ait bulgular ortaya çıktığında cerrahi tedavi gerekir. Reflü ile birlikte hiatal hernisi olan genç ve orta yaşlı vakalarda devamlı ilaç kullanımı gereksinimi de göz önünde bulundurularak cerrahi tedavi önerilebilir. Tüm bunlara rağmen Barret özafagusunda displazi gelişmedikçe tek başına cerrahi tedavi endikasyonu oluşmaz ve cerrahi tedavi malignite gelişme riskini azaltmaz.

Bu nedenlerle GÖR hastalığında cerrahi tedavi için acele edilmemesi ve cerrahi tedaviye karar vermeden önce klinik bulgular, hastanın yaşı , hiatal herni varlığı, ilaç tedavisine alınan yanıt ve diğer tıbbi problemlerin varlığı gibi değişik faktörlerin birlikte değerlendirilmesi gerekir.

**Sonuç:** Gastro özafagial reflü oldukça sık görülen bir hastalıktır. Tedavisi ihmal edildiği ve ya eksik olduğu takdirde kanama malignite ve darlık gibi ciddi komplikasyonları olabilir. Tedavide etkili ilaçlar PPI lardır ve uygun dozda , uygun sürede reçete edilmelidir. Uzun yıllarca güvenli olarak kullanılabilirler. Tedavi sonrasında semptomlar sıkça geri dönebileceğinden hastalara yaşam tarzı değişiklikleri tam anlamı ile benimsetilmeli, idame doz tedavileri hakkında bilgilendirilmeli, devamlılık sağlanmalıdır. Eğer endikasyon var ise de deneyimli merkezlerde cerrahi tedaviye yönlendirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Orlando RC,Dobrucali A: Gastroesophageal reflux disease. Feldman M, Orlando RC (Eds): Atlas of esophageal disease. Current Medicine,Philadelphia,2002,S: 91-116.
2. Long JD,Orlando RC: Esophagus. Sleisenger M, Friedman LS (Eds): Gastrointestinal and liver disease.

# KONUŞMA METİNLERİ

Saunders, New York, 2002, s:551-671.

3. Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2004;22:108-114.
4. Dobrucalı A. Özofagus hastalıkları. İç Hastalıkları-Cerrahpaşa. Ed: Hamuryudan V, Sonsuz A. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2005, S:742-782
5. Fass R, Wong WM. Gastroesophageal reflux disease. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Eds: Weinstein W, Hawkey CJ, Bosch J. Elsevier-Mosby, Spain, 2005, pp:157-178.
6. Dent J, Burn J, Fendrick AM, et al. An evidence based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 suppl 2:1-
7. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
8. Heading RC, Castell DO. Clinical spectrum and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. In: *The Esophagus*. Eds: Castell DO, Richter JE. LW&W company, Philadelphia, 4'th edition, 2004, pp: 381-388.
9. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640-647.
10. Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive reflux disease – current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001;96:303-314.
11. Acid Peptic Disease of the Esophagus. In: *DDSEP IV Syllabus*. Ed: Chang EB. Kendall publishing company, USA, 2004, pp:1-23.
12. Shay S, Sifrim D, Tutuian R, et al. Multichannel intraluminal impedance (MII) in the evaluation of patients with persistent GERD symptoms despite PPI: a multicenter study *Gastroenterology* 2003; 124 suppl.1 A-537.
13. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, et al. Prevalence of extraesophageal manifestations in gastroesophageal reflux disease: an analysis based on the proGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1515-1520.
14. Field SK, Suherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature *Chest* 1998;114:275-283.
15. Nasi AJ, Moraes FB, Zilberstein B, Cecconella I, Rodrigues JG, Pinotti HW. Gastroesophageal reflux disease: clinical, endoscopic, and intraluminal esophageal pH monitoring evaluation. *Diseases of the Esophagus*, Volume 14, Issue 1: 41-49.

# KONUŞMA METİNLERİ

## DEFINITION OF HYPOGLYCEMIA

BAŞAK ÇAKIR

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ DAHİLİYE KLİNİĞİ

Decreasing plasma glucose concentration to levels which cause symptoms.

### Chronology of hypoglycemia:

**1921** -> Warfare surgeon F.G. Banting and medical student C.H. Best discover insulin in The University of Toronto, Canada (This discovery are deemed worthy of the Nobel Prize on 25 October 1923).The 14-year-old diabetes patient receiving the first insulin treatment, Leonard Thompson was also the first insulin-induced hypoglycemia patient.

**1930** -> Allen O. Whipple, a surgeon who performed insulinoma and pancreatic cancer operations at the University of Colombia, found that hypoglycemia get better after surgery in patients with insulinoma.

**1938** -> In article "The surgical therapy of hyperinsulinism", it is stated that there is no indication for surgery in patients without Whipple triad. Today, the Whipple triad is used to identify and investigate hypoglycemia rather than to investigate insulinoma.

**1940-1980's** -> The symptoms of hypoglycemia reached a wide range from fatigue, sweating, trembling to convulsions, plegia, coma.

**1980s** -> Insulin purification with DNA recombinant technology developed from bovine and porcine insulins to human insulin. The frequency of insulin-induced hypoglycemia decreased.

Hypoglycemia Whipple triad was first described in 1938 and consist of

1. Low plasma glucose level (50mg / dl)
2. Accompanying the symptoms,
3. Regression of symptoms with glucose administration.

Symptoms of hypoglycemia usually develop below plasma glucose levels of 55-60 mg/dl in healthy individuals. Diabetic patients have symptoms with glucose levels that do not fall below 50 mg/dl and they need treatment. This is especially true in individuals with poor glycemic control and who have remained hyperglycemic for a long time. In the 2009 guidelines of the American Endocrine Society, the limit of hypoglycemia for patients with diabetes was defined as plasma glucose below 70 mg/dl.

### What are the symptoms of hypoglycemia?

Symptoms are divided into 3 as mild, moderate and severe. Mild symptoms are autonomic symptoms that the patient can recognize and treat on his own. Moderate symptoms It consists of autonomic and neuroglycopenic symptoms and the patient can treat himself again. In severe symptoms, professional intervention is needed. The patient may develop confusion.

### Autonomic Symptoms:

Tremor,  
Sweating,

# KONUŞMA METİNLERİ

Feeling hungry,  
Anxiety,  
Irritability,  
Tachycardia

## Neuroglycopenic Symptoms:

Contraction,  
Plegia,  
Defect of vision,  
Vertigo,  
Loss of memory,  
Stupor,  
Confusion,  
Coma.

Hormonal response to hypoglycemia, respectively;

1. When plasma glucose level is below 85-80 mg/dl insulin secretion is reduced.
2. Contrainsulinary hormones start with secretion of glucagon-epinephrine with blood sugar below 75-70 mg/dl.

**Epinephrine:** Catecholamines are primarily effective in response to acute hypoglycemia

**Glucagon:** The basic hormone of hypoglycemia. It occurs in acute hypoglycemia immediately after catecholamines. It is the hormone that stimulates glycogenolysis the most.

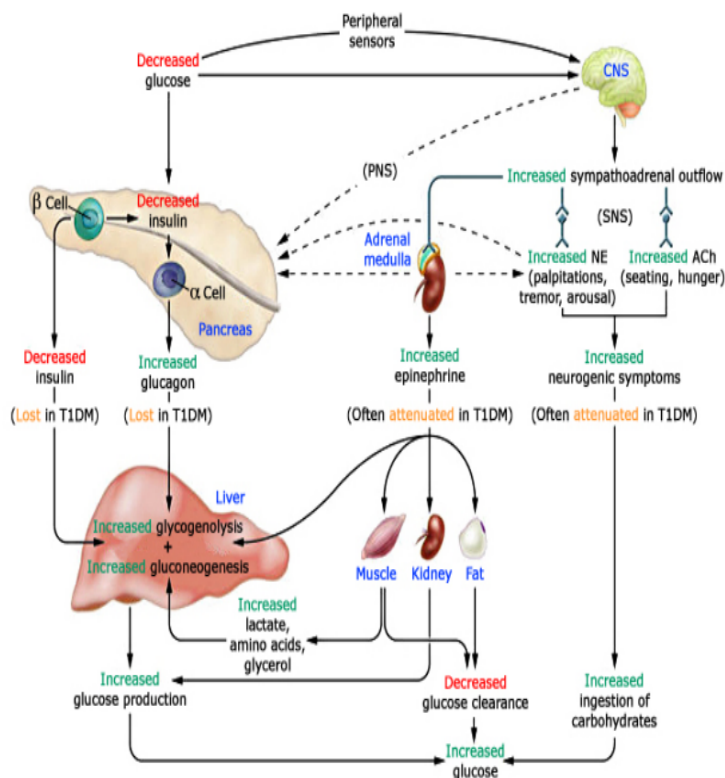
3. It continues with secretion of growth hormone and finally cortisol.

**Cortisol:** Mainly stimulates gluconeogenesis.

Growth hormone: In chronic hypoglycemia is activated later.

**Table-1.** Mechanism of hypoglycemia in diabetes(1)

## Physiological and behavioral defenses against hypoglycemia



# KONUŞMA METİNLERİ

**Pseudohypoglycemia:** Measurement of blood glucose level >70 mg / dl in people with diabetes with typical symptoms of hypoglycemia. It can be seen in patients with poorly controlled diabetes.

## Causes of hypoglycemia:

Hypoglycemia occurs in diabetic patients due to drug or dose changes, infections, dietary mismatch, and changes in activity. Hypoglycaemia due to many causes can also be seen in non-diabetic patients.

**Table-1.** Mechanism of hypoglycemia in diabetes(1)

Cause	Example	Mechanism of action
Critical illness	Sepsis	Increased peripheral glucose uptake
	Hepatic failure	Failure of glycogenolysis and gluconeogenesis
	Renal failure	Failure of gluconeogenesis (i.e. kidney responsible for 25%total Gluconeogenesis). Accumulation of medication due to reduced creatinine clearance(e.g.insulin, Sulfonylureas)
Reactive (postprandial)	Idiopathic	Postprandial inappropriate hyperinsulinaemia
	Dumping syndrome	Postsurgical anatomical alterations with resultant gut hormone dysfunction
Endogenous hyperinsulinaemia	Insulinoma	Insulin secreting tumour
	NIPHS(Non-insulinoma pancreatogenous hypoglycaemia syndrome.	Diffuse or focal islet cell hyperplasia(i.e. nesidioblastosis)
	Non-islet cell tumour hypoglycaemia (NICTH)	Mesenchymal tumours ( 50% of cases)and hepatocellular tumours ( 25% of cases). Associated with increased 'big' IGF-2
Autoimmune hypoglycaemia	Insulin antibodies	Insulin binds to antibodies after release, dissociates and results in hyperinsulinaemia.
	Insulin receptor antibodies	Antibodies stimulate insulin receptors
Hormonal deficiencies	Cortisol	Failure of counterregulation (e.g. Addison's disease, hypopituitarism)
	Growth hormone	

## Drug-Induced Hypoglycemia

### How far can we really detect hypoglycemia in the elderly?

When we say polypharmacy, the first group that comes to mind is the geriatric patient population. Today, most of the treatment studies related to diabetes are done to evaluate efficacy. However, hypoglycemia evaluation is more prominent than treatment efficacy especially for elderly patients. Recent technological advances in continuous blood glucose monitoring can reveal the true degree of hypoglycemia. In a study conducted in 2015 by Pazos et al., intermittent blood glucose monitoring in patients over 60 years of age was compared with patients who were continuously monitored for blood sugar. It was found that asymptomatic hypoglycemia was significantly missed.(3)

### In which medications do we often see hypoglycemia? What are the mechanisms of these medications in hypoglycemia?

ACE inhibitors increase peripheral insulin sensitivity. Beta blockers mask hypoglycemic symptoms, reduce peripheral glucose uptake and suppress gluconeogenesis. Ethanol also causes hypoglycemia by suppressing gluconeogenesis. It also potentiates the hypoglycemic effects of other drugs. Exenatide stimulates glucose-dependent insulin secretion and suppresses glucagon secretion. Fluoroquinolones may increase insulin secretion, but there is not enough information on this. Insulin increases glucose entry and use in the cells. Pentamidine increases the secretion of insulin by the cytotoxic effect on pancreatic beta cells.

# KONUŞMA METİNLERİ

Pramlintide suppresses postprandial glucose secretion. Quinine, sulfamethoxazole and sulfonylureas lead to hypoglycemia by increasing insulin secretion. Salicylates also increase insulin secretion and sensitivity. The hypoglycemic effects of many drugs, which we cannot count, are quite common.(4)

Fluoroquinolones are commonly used broad-spectrum antibiotics and are known to cause hypoglycemia. Because of these effects, it should be used with caution in elderly diabetic patients. In contrast, gatifloxacin showed both hypoglycemic and hyperglycemic effects. Its hypoglycemic effect is achieved by increasing insulin secretion by blocking ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in the short term, and its hyperglycemic effect is caused by damage to the beta cells in the pancreas and increasing the release of epinephrine and histamine in the long term. (5)

## What should be the treatment of hypoglycemia?

The clinical condition of the patient indicates the basis of hypoglycemia treatment. The primary question is whether the patient is conscious or not. If the patient is conscious and can swallow, 15-20 g glucose (preferably 3-4 glucose tablets / gel, 4-5 sugar cubes or 150-200 ml juice or lemonade) was given orally. If patient's blood sugar is below 50 mg/dl, then 20-30 g of glucose can be given.(6)

This dose of glucose will typically preserve euglycemia for up to 2 hours, and therefore meals that contain complex carbohydrates should be eaten as soon as possible. Parenteral therapy should be used in patients with impaired chewing-swallowing function, unconscious patients or those who do not respond to oral treatment. In hospital conditions, i.v. 75-100 ml of 20% (or 150-200 ml of 10%) dextrose is applied. If 50% dextrose solution is to be applied, central catheterization is required or it should be applied by diluting with saline. Glucagon injection should be planned in patients who do not respond to parenteral dextrose treatment. Especially in patients with type 1 diabetes, 1 mg glucagon (i.v., i.m., even s.c. applicable) which can be administered outside the hospital in case of severe hypoglycemia can be life-saving. It should be noted that the response to treatment with glucagon is temporary. For this reason, dextrose infusion or oral food intake should be planned after glucagon administration according to the patient's clinical situation. If sulfonylurea-induced hypoglycemia is seen, glucagon is not suitable for administration because it increases insulin secretion further. In severe hypoglycemia caused by sulfonylurea type drugs and not controlled by glucose infusion, it may be beneficial to administer diazoxide or octreotide with dextrose infusion which inhibits insulin secretion (7).

## References

1. Cryer PE. Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in diabetes. J Clin Invest 2006; 116: 1470-3.
2. Elora Mukherjee, Mbbs (Hons), Mrcp (Uk), Fhea,1 Richard Carroll, Mb Chb,2 And Glenn Matfin, Msc (Oxon),Endocrine And Metabolic Emergencies: Hypoglycaemia. Adv Endocrinol Metab. 2011 Apr; 2(2): 81-93.
3. Pazos-Couselo M, Garcia-Lopez JM, Gonzalez-Rodriguez M, Gude F, Mayan-Santos JM, Rodriguez-Segade S, et al. High incidence of hypoglycemia in stable insulin-treated type 2 diabetes mellitus: continuous glucose monitoring vs. self-monitored blood glucose. Observational prospective study. Can J Diabetes 2015;39:428-33.
4. Dang DK, Pucino F, Ponte CD, Calis KA. Glucose and insulin dysregulation. In: Tisdale JE, Miller DA, eds. Drug-induced diseases American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda: 2010. p.571-585.
5. Lodise T, Graves J, Miller C, Mohr JF, Lomaestro B, Smith RP. Effects of gatifloxacin and levofloxacin on rates of hypoglycemia and hyperglycemia among elderly hospitalized patients. Pharmacotherapy. 2007; 11:1498-1505.
6. Tomky D. (2005) Detection, prevention and treatment of hypoglycaemia in the hospital. Diabetes Spectrum 18: 39-44
7. Temd Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tani, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2019

# KONUŞMA METİNLERİ

## KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİDE PLATİN BAZLI REJİMLER

KADİR KARIŞMAZ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

**Giriş ve Amaç:** Akciğer kanseri hem erkek hem de kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (1).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisi hastalığın evresine göre değişim göstermektedir. Evre I ve Evre II'de ana tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi sonrası evre II hastalara 4 siklus adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Evre I hastalıkta ise cerrahi sonrası yüksek risk faktörlerinin varlığında kemoterapi önerilebilmektedir. Lokal ileri evre olarak adlandırılan evre III hastalıkta ise, ana tedavi yöntemi eş zamanlı kemoradyoterapi verilmesidir. Seçilmiş evre III hastalarda tedaviye cerrahi eklenebilir. Evre IV hastalıkta ana tedavi yöntemi sistemik tedavidir ve tedavi seçimi histolojik alt tip ve tümörde saptanan mutasyonlara göre kişiselleştirilir (2,3).

Yakın geçmişe değin, akciğer kanseri tedavisi, hastalığın evresine göre değişen planlarla cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi seçeneklerinin tek veya farklı kombinasyonlarda uygulanmasını içermektedir. Son yıllarda hücre siklus kontrolü, metastatik süreç ve immün hücre-tümör etkileşimi konusundaki bilgilerin artmasıyla, özellikle ileri evre olgularda çeşitli tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi imkanları kazanıldı. Bu noktada, hastanın sahip olduğu bazı genetik özellikler tedavide kullanılacak ajan tercihinde yönlendirici olabilmektedir. Kişiyeye özel tedavi programları için en etkin biyobelirteç, onkogenik sürücü mutasyon olarak isimlendirilen somatik genlerdeki değişikliklerdir. Tüm ileri evre hastalarda, adenokarsinom komponenti olan mikst tümör tanısı alan hastalarda cinsiyet, sigara öyküsü, ırk veya diğer klinik özelliklere bakılmaksızın epidermal growth faktör reseptör (EGFR), anaplastic lymphoma kinase (ALK), c-ROS oncogene 1 reseptör tyrozin kinase (ROS1) gibi mutasyon analizleri yapılmakta, yine küçük biyopsi örneğinde adenokarsinom komponenti dışlanamayacağı için, skuamöz ve küçük hücreli karsinom histolojisine rağmen hasta genç ve sigara içmemişse, bu hastalarda da mutasyon analizleri istenmektedir. Hedeflenebilir mutasyon saptanan olgularda bir çok alternatif ilaç ile sağkalım avantajı sınırlı sürelerle de olsa sağlanabilmektedir (2,3). Akciğer kanser tedavisi ile ilişkili son gelişme immün kontrol nokta inhibitörlerinin, programlı hücre ölümü (PD- L1; programmed cell death 1/ ligand 1) veya sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA4) tedavi seçeneğinin tanımlanması üzerine olmuştur (4).

Bu çalışmanın amacı 2005-2010 yılları arasında metastatik KHDAK tanısı almış olgularda farklı histolojik alt tiplere göre uygulanan birinci seri sistemik kemoterapi ile elde edilen yanıt oranlarını, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sürelerini belirleyebilmektir.

**Materyal - Metod:** Bu çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğinde 01.01.2005-01.09.2010 tarihleri arasında takip edilen hastalardan dosyasına ulaşılabilen Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri tanısı almış 62'si kadın toplam 300 hasta alınmıştır.

**Bulgular:** Olguların 234'ü (%78) ilk seride 4 ve daha fazla kur kemoterapi alırken, 66'sı (%22) 3 ve daha az sayıda kemoterapi almıştır.

# KONUŞMA METİNLERİ

Olguların birinci seri tedavide aldığı kemoterapiler tablo 1'de özetlenmiştir

**Tablo-1.** İlk Seri Kemoterapi Uygulamaları

İlk seri kemoterapi tipi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cisplatin+Etoposid	15	5
Cisplatin+Gemsitabin	132	44
Cisplatin+Doksetaksel	60	20
Taksotere+Carboplatin	25	8,3
Cisplatin+Vinorelbine	18	6
Vinorelbine	12	4
Doksetaksel	8	2,7
Carboplatin+Gemsitabin	14	4,7
Carboplatin	1	,3
Paklitaksel+Carboplatin	12	4
Erlotinib	1	,3
Pemetrexed	1	,3
Gemsitabin	1	,3
Toplam	300	100

İlk seri kemoterapi sonrası yapılan radyolojik değerlendirmede hastaların 82'si (%27,3) stabil, 136'sı (%45,3) progrese, 29'u kısmi yanıt, 2'si (%0,7) tam yanıt kabul edildi. 51 hastada (%17) radyolojik kontrol sonrası değerlendirme yapılamadı.

**Tablo-2.** İlk Seri Kemoterapi Sonrası Oluşan Radyolojik Yanıt

İlk kemoterapi sonrası oluşan radyolojik yanıt	Frekans (n)	Yüzde (%)
Stabil Hastalık	82	27,3
Progresyon	136	45,3
Değerlendirilemiyor	51	17
Kısmi Yanıt	29	9,7
Tam Yanıt	2	,7
Toplam	300	100

Hastaların 175'i bir seri, 116'sı iki seri, 8'i üç seri, 1'i 4 seri kemoterapi almıştı.

İkinci seride olguların 99'u tek ajan kemoterapisi, 27'si kombine kemoterapi tedavisi aldı. 174 hastada ikinci seri kemoterapi verilmedi.

**Tablo-3.** İkinci Seride Kullanılan Kemoterapi

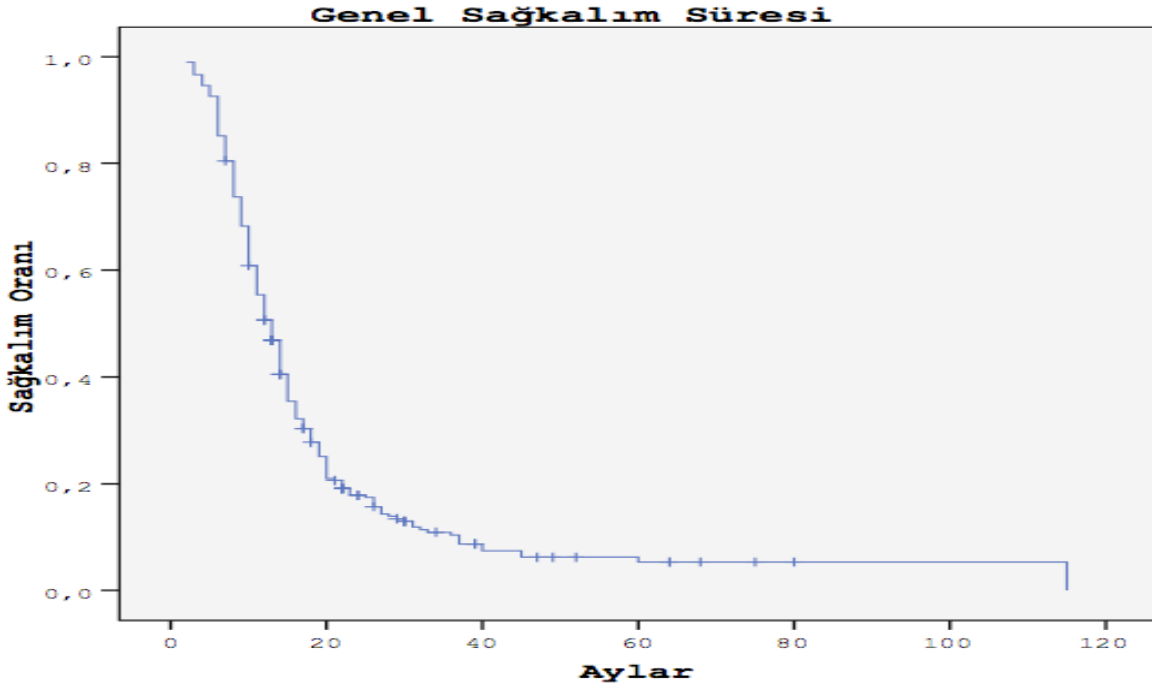
İkinci seride kullanılan kemoterapi	Sayı (n)	(%)
Almayan	174	58,0
Carboplatin	2	7
Vinorelbine	23	7,7
Karboplatin+Gemsitabin	3	1,0
Cisplatin+Gemzar	10	3,3
Gemsitabin	5	1,7
Cisplatin+Etoposide	3	1,0
Doksetaksel	53	17,7
Taksotere+Karboplatin	5	1,7
Carboplatin+Navelbine	1	,3
Taksotere+Cisplatin	3	1,0
Pemetrexed	5	1,7
Topotekan	1	3
Erlotinib	10	3,3
Cisplatin+Vinorelbin	1	3
Karboplatin+Paklitaksel	1	3
Toplam	300	100,0



# KONUŞMA METİNLERİ

Hastaların genel sağkalım süresi ortanca 13ay±0.6 (GA: 11.9-14.2 ) olarak saptanmıştır. Tüm hastalar için genel sağkalım süresi 1 numaralı grafikte izlenmektedir.

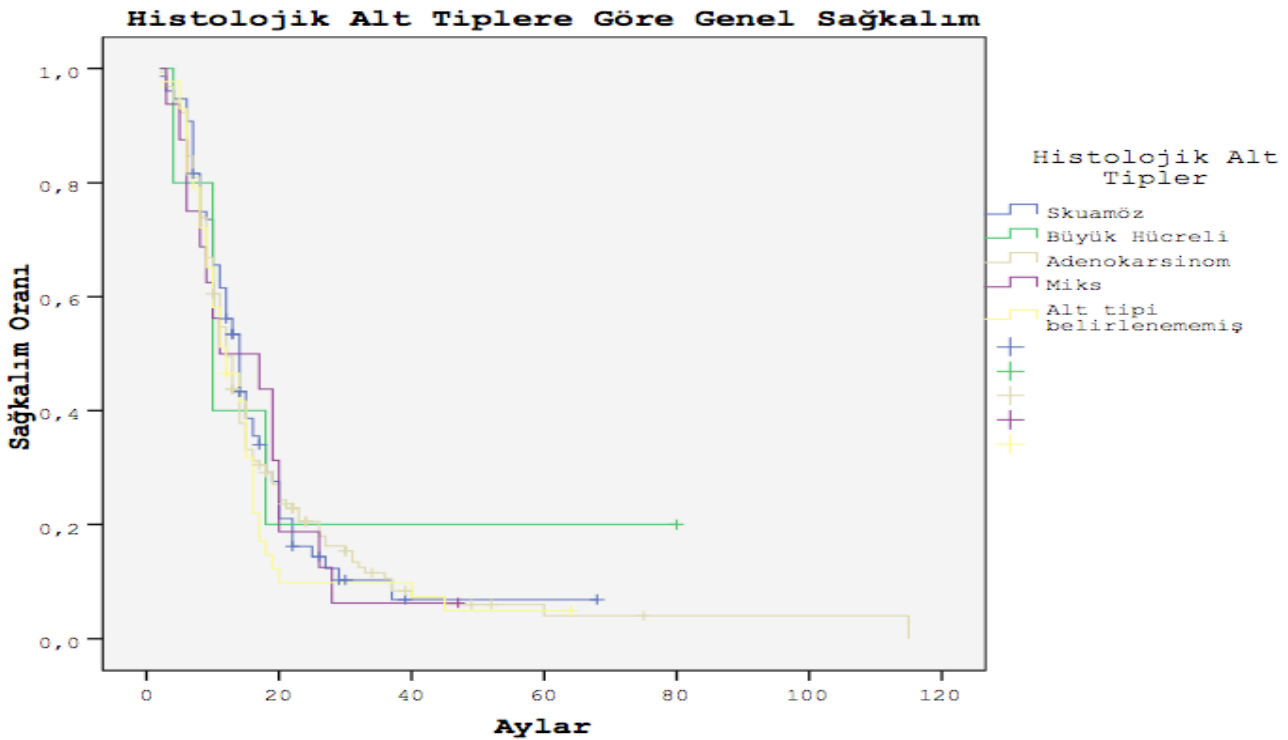
**Grafik 1.** Tüm Olguların Genel Sağkalım Grafiği



Erkek ve kadınlar arasında genel sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0.097$ )

Histolojik alt tiplere göre ortanca sağkalım süreleri aşağıdaki grafikte görülmektedir. Skuamöz Hücreli karsinom için 14 ±0.9 ay (GA:12.2-15.8), adenokarsinom için 12±0.7 ay (GA:10.6-13.4), büyük hücreli karsinom için 10±3.3ay ( GA:3.6-16.4),miks tümörler için 11±7ay( GA:0-24) olarak saptanmıştır. (Grafik:1)

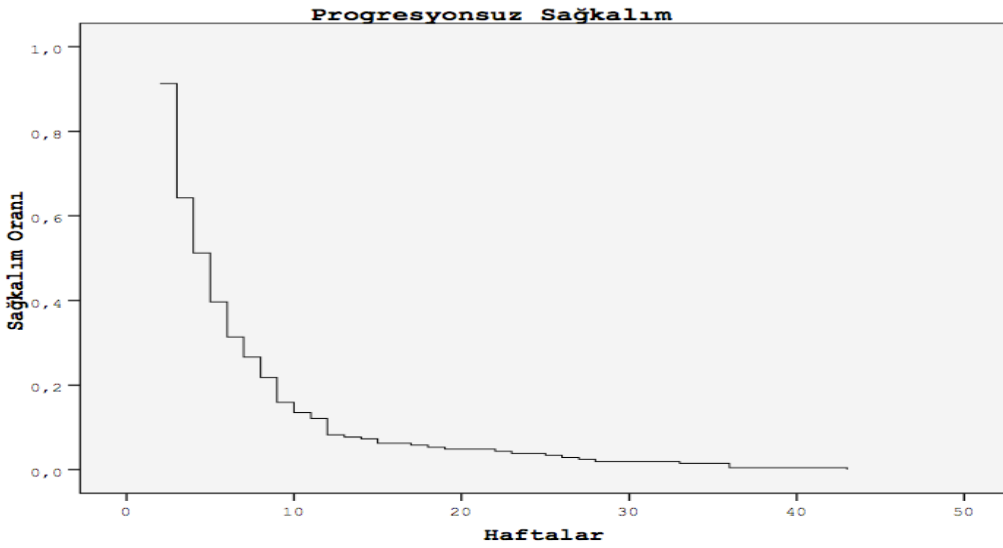
**Grafik 2:** Histolojik Alt Tiplere Göre Genel Sağkalım



# KONUŞMA METİNLERİ

Birinci seri kemoterapi sonrası progresyona kadar geçen süre ortanca  $5 \pm 0.3$  hafta (GA:4.5-5.5 ) olarak saptanmıştır. Tüm olgular için birinci seri kemoterapi sonrası progresyona kadar geçen süre 2 numaralı grafikte izlenmektedir.

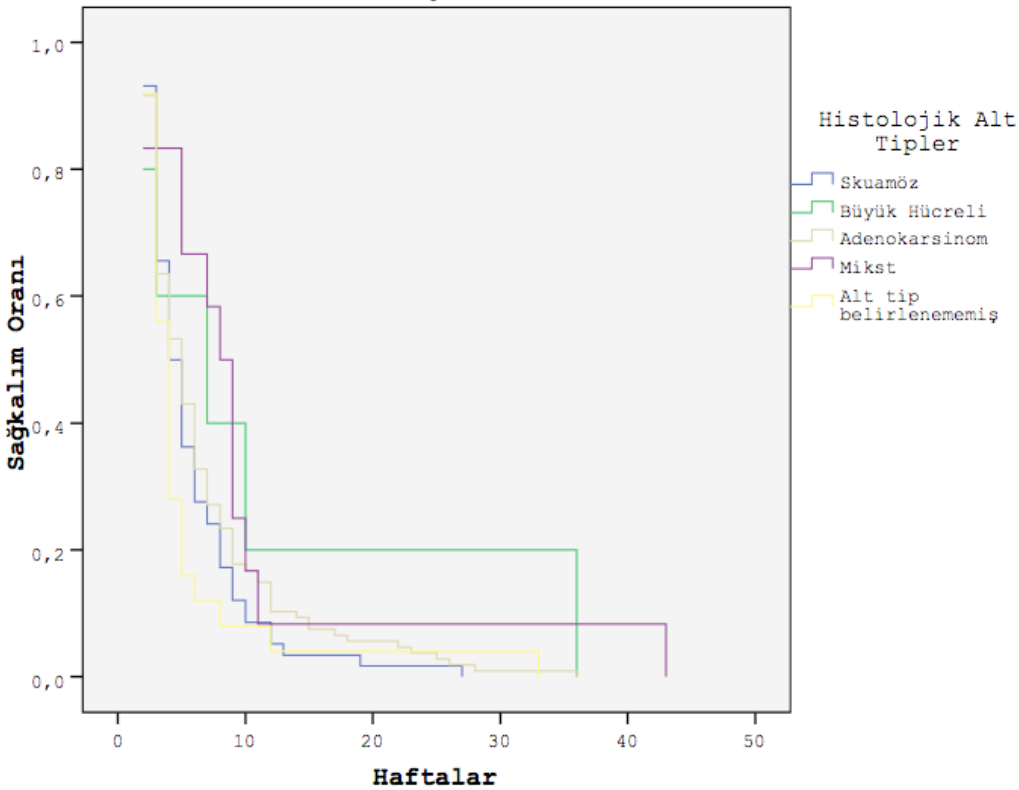
**Grafik 3:** Tüm Olguların Progresyonsuz Sağkalım Süreleri



Birinci seri kemoterapi sonrası ortanca progresyona kadar geçen süre histolojik alt tiplere göre değerlendirildiğinde skuamöz hücreli karsinom için  $4 \pm 0.4$  hafta (GA:3.1-4.9), adenokarsinom için  $5 \pm 0.5$  hafta (GA:4.1-5.9), büyük hücreli karsinom için  $7 \pm 4.4$  hafta (GA:0-15.6), miks tümörler için  $8 \pm 0.9$  hafta (6.3-9.7) olarak saptanmıştır. Birinci seri kemoterapi sonrası histopatolojik alt tiplere göre progresyona kadar geçen süre 3 numaralı grafikte görülmektedir.

**Grafik 4:** Histolojik Alt Tiplere Göre Progresyona Kadar Geçen Süre

## Histolojik Alt Tiplere Göre Progresyona Kadar Geçen Süre



# KONUŞMA METİNLERİ

Birinci seri kemoterapi sonrası progresyona kadar geçen süre histolojik alt tipler açısından değerlendirildiğinde farklı histolojik alt tipler arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı ( $p=0.083$ )

Progresyona kadar geçen süre Cisplatin-Etoposid için  $8.5 \pm 3.8$  hafta (GA:0.9-16), Cisplatin-Gemsitabin için  $6.0 \pm 0.5$  hafta (GA:5.1-7.0), Cisplatin-Dosetaksel için  $8.7 \pm 1.3$  hafta (GA:6.2-11.2), Carboplatin-Taksan için  $5.8 \pm 0.7$  (GA:4.4-7.3), Cisplatin-Vinorelbin için  $8.5 \pm 1.9$  (GA:5.9-7.8 ) olarak saptanmıştır.

Tüm histopatolojik tipler açısından progresyona kadar geçen süreler değerlendirildiğinde birinci seride kullanılan ilaç grubu arasında sadece Cisplatin-Dosetaksel kombinasyonu ile Cisplatin-Gemsitabin kombinasyonu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.03$ )

Birinci seri kemoterapinin olgularımızın iki major grubu olan skuamöz ve adenokarsinom tiplerinde sağladığı progresyona kadar geçen süreler belirlendi. Skuamöz hücreli karsinomlarda birinci seride kullanılan 5 ana ilaç grubu arasında progresyona kadar geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0.067$ )

Adenokarsinom alt tipi için birinci seride kullanılan 5 ana ilaç grubu arasında progresyona kadar geçen süre açısından bakıldığında sadece Cisplatin-Dosetaksel ve Cisplatin-Gemsitabin kombinasyonu arasında Cisplatin - Dosetaksel lehine istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük saptanmıştır.

**Tartışma:** Metastatik KHDAK'de benzer etkinlikteki birinci seri kemoterapi kombinasyonunu belirlemede histolojik tip ayrımı yapılmaz iken son yıllarda yapılan çalışmalarda KHDAK tanısı almış olgularda histolojik alt tipin ve moleküler özelliklerinin bilinmesinin uygulanacak sistemik tedavinin secilmesi ve prognoz açısından önemi olduğu saptanmıştır (5). EGFR ve ALK-EML4 mutasyonu gibi erlotinib, gefitinib ve crizotinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri için prediktif özelliği olan mutasyonların belirlenmesinin yanı sıra son yıllarda yapılan klinik faz III çalışmalarda platinin yanında kombine edilen ajanın histolojik alt tipin adenokarsinom veya skuamöz histolojide olmasına göre etkinlikte farklılık gösterebileceği saptanmıştır (6,7).

Scagliotti ve arkadaşlarının Cisplatin-gemsitabin ile Cisplatin-pemetrexed kombinasyonlarının karşılaştırıldığı çalışmada skuamöz hücre histolojili hastalarda Cisplatin-Gemsitabin (genel sağkalım 10.8'e karşın 10.4ay;  $p=0.05$ ) skuamöz dışı histolojilerde ise Cisplatin-pemetrexed kombinasyonu daha etkin bulunmuştur (genel sağkalım 11.8'e karşın 10.4 ay  $p=0.005$ ) Bu farklılığın skuamöz hücreli akciğer kanserlerinde saptanan timidilat sentetaz enziminin aşırı ekspresyonunun pemetrexed duyarlılığını azaltmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (8, 9, 10).

Çalışmamızın amacı metastatik KHDAK olgularında birinci seride kullanılan kemoterapi rejimlerinin tüm olgularda ve farklı histolojik alt tiplerde etkinliğini değerlendirmektir. Çalışmamızda 2005 ve 2010 yılları arasındaki takip edilen KHDAK olgularının tedavi uygulamaları değerlendirilmiştir. Bu dönemde Cisplatin-pemetrexed kombinasyonu ülkemizde geri ödeme kapsamında olmadığı için çalışmamızda bu kombinasyonun birinci seri tedavideki etkinliği değerlendirilememiştir. Birinci seri tedavide kullanılan ilaçlar 5 ana grup altında toplanarak istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır. Bu gruplar Cisplatin-Etoposid, Cisplatin-Gemsitabin, Cisplatin-Dosetaksel, Carboplatin-Taksan ve Cisplatin-Vinorelbin'dir.

Birçok farklı yayında skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomun en sık görülen tipler olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda incelenen hastalardaki en sık görülen histolojik tip adenokarsinom iken (%53), ikinci sırada skuamöz hücreli karsinom (%25.3) geliyordu. ECOG, JCOG9304, JBR 10, CALGB9633 çalışmalarında adenokarsinomlu vakalar çoğunluğu oluşturuyordu. ALPI, IALT, BLT, ANITA ve LACE çalışmalarında ise histolojik alt tip dağılımında skuamöz hücreli karsinom ilk sıradaydı (11,12). Ülkemizde diğer batı ülkelerindekinden farklı olarak halen skuamöz histolojili akciğer kanserlerine daha çok rastlanmaktadır. Adenokarsinomların sıklığı ise artmaktadır. Çalışmamızda adenokarsinom histolojisinin fazla saptanmasında adenokarsinomların daha erken metastatik hale gelmesi ve alt tipi belirlenemeyen grubun oranının (%14.3) yüksek olması rol oynamış olabilir.

Çalışmamızda tüm olguların genel sağkalım süresi ortalanca  $13\text{ay} \pm 0.6$  (GA: 11.9-14.2 ) olarak saptanmıştır. Histo-

# KONUŞMA METİNLERİ

lojik alt tipler ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde genel sağkalım süreleri açısından farklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Birinci seride kullanılan tedavilerin etkisini metastatik hasta grubunda genel sağkalım sonuçları ile değerlendirmek çok sağlıklı değildir çünkü hastaların büyük bir oranı çok heterojen ikinci ve üçüncü seri tedaviler almıştır. Bu tedavilerin genel sağkalım sürelerini etkileyeceği göz önüne alınarak çalışmamızda tedavi etkinliği tedavi yanıtından progresyona kadar geçen süre hesaplanarak belirlenmiştir. Birinci seri kemoterapi sonrası progresyona kadar geçen süre ise tüm olgular için ortalama  $5\pm 0.3$  hafta (GA:4.5-5.5) olarak saptanmıştır.

Tüm histopatolojik tipler açısından progresyona kadar geçen süreler değerlendirildiğinde birinci seride kullanılan beş temel ilaç grubu arasında birbirleri ile karşılaştırma yapıldığında Cisplatin-Dosetaksel kombinasyonu ile Cisplatin-Gemcitabin kombinasyonu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.029$ ). Progresyona kadar geçen süre Cisplatin-Gemcitabin için  $6.0\pm 0.5$  hafta (GA:5.1-7.0), Cisplatin-Dosetaksel için  $8.7\pm 1.3$  hafta (GA:6.2-11.2) olarak saptandı.

Histolojik alt tiplere göre değerlendirme iki ana grubu oluşturan adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom alt grupları dışındaki diğer alt gruplara düşen olgu sayıları yeterli olmadığından sadece adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomlar için yapılabildi.

Skuamöz hücreli kanserleri olan olgularda birinci seride kullanılan 5 ana kemoterapi kombinasyonu için progresyona geçen süre açısından istatistiksel olarak bir üstünlük saptanmadı. Adenokarsinom histolojili olgularda ise yine Cisplatin-Dosetaksel kombinasyonunun Cisplatin-Gemcitabin kombinasyonuna göre progresyona kadar geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunan bir üstünlük sağladığı saptandı ( $p=0.049$ ). Tüm histolojik alt tiplerde saptanan aynı üstünlüğün adenokarsinom alt tipindeki etkisinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda birinci seride en fazla kullanılan kombinasyonların Cisplatin-Gemcitabin (%44) ve Cisplatin-Dosetaksel (%20) kombinasyonları olduğu görülmektedir. Tedavi rejimlerinin etkinliğini gruplar arasında kıyaslarken sadece bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplara düşen olgu sayılarının göreceli azlığı küçük farklılıkların istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına sebep olmuş olabilir. Çalışmamızın retrospektif olması, her kemoterapi grubuna düşen olgu sayısının eşit olmaması nedeniyle diğer kemoterapi grupları arasındaki olası farklılıkları değerlendirmekte yetersiz kalmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda sonuç olarak birinci seride kullanılan kemoterapi kombinasyonları açısından Cisplatin-Dosetaksel kombinasyonu progresyona kadar geçen süre açısından Cisplatin-Gemcitabin kombinasyonuna göre üstün bulunmuştur. Bu üstünlüğün özellikle adenokarsinom alt tipindeki etkinliğinin fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Retrospektif dahi olsa 300 olguda merkezimin klinik tecrübesini yansıtan bu sonuçlar KHDAK'nin birinci seri tedavisinde adenokarsinom alt tipinde Cisplatin-Dosetaksel kombinasyonunun etkin olduğunu ve tolerabilitesi mutlaka göz önünde bulundurularak tercih edilebileceğini düşündürmektedir. Günümüzde NCCN klavuzunun skuamöz dışı histolojilerde birinci seride önerdiği Cisplatin-pemetrexed kombinasyonu çalışmamızda değerlendirememiştir (13,14).

## KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394-424.
2. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) 2019 version 4.
3. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Supplement 4): iv192-iv237.
4. U.S. Food and Drug Administration: FDA approves pembrolizumab in combination with chemotherapy for first-line treatment of metastatic squamous NSCLC. Available at [www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm624659.htm](http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm624659.htm). Accessed January 7, 2019.

# KONUŞMA METİNLERİ

5. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92-9
6. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group 2008. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:4617-4625
7. Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin vs cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:2133-2141
8. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:4285-4291.
9. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3543-3551).
10. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V et al. Adjuvant Lung Protect Italy/European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomised Study of Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Stage I,II, or IIIA Non-small Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453-61
11. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92-98
12. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin vs vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:3210-3218
13. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant Vinorelbine Plus Cisplatin Versus Observation in Patients With Completely Resected Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer (Adjuvant Vinorelbine International Trialist Association [ANITA]): A Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;7:719-727.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practical Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2012 ([www.nccn.com](http://www.nccn.com)).

# KONUŞMA METİNLERİ

## EFFECTS AND RESULTS OF STOMACH BOTOX

ÇETİN ALTUNAL

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ

Obesity is a disease that is evaluated according to the body mass index obtained by dividing a person's body weight in kilograms by the square of his height in meters. Body mass index cannot assess body fat distribution. In order to evaluate the relationship between abdominal obesity and cardiovascular disease and other risk factors used in clinical practice, it will be useful to evaluate body mass index and waist-hip ratio.

Waist circumference measurement gives information about the rate of intraabdominal fat. Intraabdominal fat accumulation is associated with the risk of metabolic disease and cardiovascular disease. The waist circumference is measured from the middle of the horizontal plane connecting the anterior superior to the spina iliac and the horizontal plane connecting the lowest ribs.

Central obesity was defined as  $\geq 94$  cm of waist circumference for men and  $\geq 80$  cm for non-pregnant women from Europe, according to the latest consensus of the International Diabetic Federation.

Obesity is a disease with an increasing prevalence worldwide [1]. Obesity is an epidemic of the century according to World Health Organization. Worldwide obesity has increased approximately triple from 1975 to 2016 [2]. It is estimated that 3.4 million people died in 2010 due to obesity [3].

In the light of these data, it is very important to prevent and treat obesity which progresses with increasing speed and causes many diseases. When anatomical changes related to surgery, hospitalization processes and complications risks are taken into consideration, it is very important to find methods in which obesity can be treated as an outpatient treatment without medical or surgical treatment, and to show that these methods are effective and to be able to use them in the treatment and prevention of obesity.

With obesity, the process from insulin resistance to type 2 diabetes increases. In addition, many pro-inflammatory cytokines that play a role in blood clotting are increasing [4].

Adipocyte hypertrophy induces endoplasmic reticulum dysfunction and consequently the accumulation of free oxygen radicals and causes activation of the inflammatory signal cascade [5].

Obesity is a complex and multifactorial health problem. In its simplest form, it is caused by a chronic energy imbalance. Then, the process continues with meeting the increasing energy need to maintain obesity. Biological, environmental, behavioral, social is a process formed by the complex relationship of many factors.

The increase in obesity in recent years is due to the adoption of high-energy foods, increased portion sizes, low physical activity, increased immobility and poor eating habits by the society [6]. With the effect of these factors, there are changes in adipose tissue in favor of hypertrophy.

It is very important to make plans to lose weight and not to gain weight lost. Since obesity is a chronic disease, it is important for patients to understand that weight control is a process that should continue throughout life.

Obesity treatment is not the only purpose of weight loss. It should include the objectives of improving health and

# KONUŞMA METİNLERİ

reducing the risks associated with obesity. Mild weight loss including 5-10% of body weight, minor changes in diet and lifestyle provide clinical benefits (7).

Obesity management may reduce the need for medication for obesity-related comorbidities (8,9). Achieving the loss of 5-15% of body weight in a six-month period is a realistic goal and has a proven health benefit (10). Maintaining weight loss and preventing and treating concomitant diseases are two main criteria for success. Obesity is a chronic disease. Continuous monitoring is required.

## **Non-Surgical Components of Obesity Treatment**

- a. Nutrition and Diet
- b. Physical Activity
- c. Psychological Support
- d. Pharmacological Treatment

### **a) Nutrition and Diet:**

The motivation of change before diet recommendations may be beneficial. It is recommended to avoid consumption of sugary and fat foods and sugary drinks and alcohol-containing beverages (11,12). Keeping a diet record and evaluating these records can be a guide. Calorie restriction should be personalized, eating habits, physical activity habits and previous diet trials should be examined. Balanced hypocaloric diets can be successfully implemented in the long term by individualizing them (13,14).

A practical calculation of 25 kcal / kg can be made as the daily energy requirement of the people. It is recommended to provide an energy deficit of 600 kcal / day. It is predicted that such an energy deficit will result in a loss of 0.5 kg per week. Diets of 1200 kcal / day and below are hypocaloric diets. Diets below 800 kcal / day are very low calorie diets and are not suitable for long-term use. A 15-30% reduction in daily calorie intake is sufficient in a person with stable weight. Reducing the size of food in meals, preventing non-meal snacks, providing regular diet will be useful in the process of weight loss.

### **b) Physical Activity**

One of the most important goals is to reduce sedentary lifestyle. Increasing physical activity will help prevent muscle loss, lower blood pressure, increase insulin sensitivity, reduce anxiety, and increase fat burning. Thus, it will be an important component of weight loss. One of the simplest ways to increase movement can be to promote walking by setting daily step goals. Pedometer mobile phone applications or pedometer-enabled wristwatches will help. Sports can be made as a hobby can be made a part of life.

### **c) Psychological Support**

Nutritional disorders of individuals may be caused by psychological or psychiatric problems. Examination and determination of this and guiding individuals for treatment for treatment may facilitate weight loss. Appropriate psychological support and sometimes antidepressant treatment may be required.

### **d) Pharmacotherapy**

Pharmacological supports may be considered as part of a comprehensive treatment of obesity. These treatments may facilitate compliance with the diet. Lorcaserin, Orlistat, Phentermin / Topiramate, Bupropion / Naltrexone and Liraglutide are the drugs used in this context.

Orlistat which is GLP-1 receptor agonist liraglutide and lipase inhibitor are drugs approved to treat obesity in Turkey. Other pharmacological treatments do not have approval for the treatment of obesity in Turkey.

In order to control obesity worldwide, there is a need for a cost-effective method that requires less side effects and hospitalization than bariatric surgery, and is more effective or can be used together than pharmacotherapy and lifestyle changes (15,16). The current guidelines recommend lifestyle and diet planning as a first-line treatment to combat overweight (17). If it is unsuccessful, bariatric surgery is the gold standard treatment for class III obese

# KONUŞMA METİNLERİ

patients (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) and class II (BMI 35–40 kg/m<sup>2</sup>) for patients with obesity-related comorbidity (18). Currently, bariatric surgery for Class I (BMI 30–35 kg / m<sup>2</sup>) and healthy Class II obese are not a consensus in the world. However, such patients may benefit from minimally invasive treatments such as endoscopic treatments (19).

Since the current guidelines primarily recommend lifestyle and dietary changes, it means that we need support that can be seen as the final output before surgery at this stage, making it easier to comply with the diet.

## Botulinum Toxin

Botulinum toxin A (BTA) is a neurotoxic protein produced by *Clostridium Botulinum*, a gram-positive anaerobic bacterium. There are eight different serotypes described by the letters A, B, C1, C2, D, E, F and G. BTA inhibits the release of acetylcholine at the neuromuscular junction and prevents contraction of smooth and striated muscles (20). BTA has been used in clinical practice for many years to treat inappropriate and prolonged muscle contractions (21).

Gastric wall injection of BTA is a newly developed endoscopic treatment for obesity. BTA can potentially delay gastric emptying and increase saturation by causing a temporary paralysis at the injection site. Toxin blocks the release of acetylcholine in cholinergic neuromuscular terminations (20). Its effect gradually disappears in 3–6 months and does not cause permanent damage (21).

Studies have reported positive results with BTA in the treatment of diffuse esophageal spasm, achalasia, oropharyngeal dysphagia, anismus, anal fissures and anterior rectocele (22, 23). BTA may be a useful approach for the management of obesity with the principle of prolonging saturation by slowing gastric emptying by intramuscular injection (24).

## Stomach Botox Application Results

Four randomized clinical trials were evaluated. In these studies, patients received saline and BTA injections. Although the injection site and number were antrum (25, 26), antrum and fundus (27) or antrum and gastric corpus (28), the number of injections ranged from 8 to 20.

In only one study (27) patients were given a hypocaloric in both intervention and control groups. Patients were followed up for 5 to 24 weeks after the procedure. Reductions in body mass index and body weight were evaluated primarily in all studies (Table 1).

**Table 1.** Study Characteristics

Study	Population	Intervention	AWL/Follow-up	BMI Reduction/Follow-up
Topazian M. (2013)	BMI higher than 30, n = 60, no diet	100 UI BTA antrum and body, n = 15; 20 injections	0.4 ± 3.1 kg/4 months	–
		300UI BTA antrum and body, n = 15; 20 injections	2.3 ± 3.4 kg/4 months	–
		500UI BTA antrum and body, n = 15; 20 injections	3 ± 5.1 kg/4 months	–
		Saline 0.9% antrum and body, n = 15; 20 injections	2.2 ± 3.5 kg/4 months	–
Mittermair R. (2007)	BMI 30–35, n = 10 female, no diet	200UI BTA antrum and body, n = 5, 16 injections	– 1.6 kg/6 months	– 0.1 kg/m <sup>2</sup> /6 months
		Saline 0.9% antrum and body, n = 5, 16 injections	0/6 months	0/6 months
Foschi D. (2007)	BMI higher than 35 with complication or higher than 40, n = 24, 1200Kcal diet	200UI BTA antrum and body, n = 12, 20 injections	11.08 kg/2 months	4 kg/m <sup>2</sup> /2 months
		Saline 0.9% antrum and body, n = 12, 20 injections	5.48 kg/2 months	2 kg/m <sup>2</sup> /2 months
Gui D. (2006)	BMI higher than 30, n = 14, no diet	133UI BTA antrum, n = 6, 8 injections	7.4 kg/1 month	2.5 kg/m <sup>2</sup> /1 month
		200UI BTA antrum, n = 4, 8 injections	5.8 kg/1 month	1.7 kg/m <sup>2</sup> /1 month
		Saline 0.9% antrum, n = 4, 8 injections	0/1 month	0/1 month

Topazian M. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 [26]:



# KONUŞMA METİNLERİ

Sixty obese patients were included in a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study to compare the BTA (100, 300, or 500 U) or saline effects of gastric antral injections. The patients underwent a set of BTA or saline injections into the gastric antral muscularis propria using endoscopic ultrasound guidance. Sixteen weeks after the procedures, the mean absolute weight loss in these groups was 2.2, 0.2, 2.3 and 3.0 kg, respectively. This study did not show a significant difference between treatments.

## **Mittermair R. Obes Surg. 2007 (28):**

In this double-blind study, 10 female patients with class I obesity (BMI 30-35 kg / m<sup>2</sup>) were randomly divided into 2 groups (BTA and 0.9% saline). In the intervention group, endoscopists injected 200 U BTA into the antrum and distal gastric corpus. Meanwhile, the control group received saline injections. Body weight was evaluated monthly at 6 months follow-up. There was no significant weight loss in both groups (BTA and saline).

## **Foschi D. Int J Obes (Lond). 2007 (27):**

Twenty-four class III obese patients were randomized blindly into two different groups for endoscopy and 200 U BTA or saline injection to the antrum and fundus. The results evaluated were absolute weight loss and BMI reduction. The two groups were homogeneous in terms of anthropometric properties. Eight weeks after treatment, absolute weight loss ( $11 \pm 1.09$  and  $5.7 \pm 1.1$  kg,  $P < 0.001$ ) and BMI Reduction ( $4 \pm 0.36$  vs  $2 \pm 0.58$  kg/m<sup>2</sup>) in patients with BTA.

## **Gui D. Aliment Pharmacol Ther. 2006 (25):**

In this double-blind study, 18 obese patients (BMI > 30 kg / m<sup>2</sup>) were randomly divided into three groups (BTA 133 U, BTA 200 U or saline) and injected BTA or saline into the antrum. Absolute weight loss was evaluated 5 weeks after the procedure. Fourteen patients completed the study. Both BTA groups had higher AWL at 5 weeks compared with saline, but the difference was not statistically significant.

Currently, BTA treatment is being performed despite the uncertainty of its effectiveness worldwide. Endoscopic techniques can cause weight loss in many different ways. Some methods cause weight loss by altering food intake, digestion and absorption. Other methods modulate gastric emptying and release of intestinal hormones, particularly cholecystokinin oscillation [29]. All these methods affect fullness, reduce appetite and increase weight loss [30, 31]. However, the most attractive feature of BTA treatment is the absence of serious adverse effects and procedural complications, regardless of technique, dose or injection site [25, 27, 33]. If it is effective, it is perfect treatment. The mechanism of action of BTA is the inhibition of acetylcholine-mediated gastric antral motility, leading to delayed ejaculation and premature fullness [34].

The US Food and Drug Administration (FDA) sets efficacy targets for bariatric devices based on efficacy risk. The higher the risk, the higher the benefit. BTA treatment is classified as a Level 1 risk. That means serious negative events are not expected. The FDA expects the loss of 5% of total body weight loss (TBWL) of Level 1 risk devices as well as providing statistical superiority to diet and exercise control [35].

Considering the study of Foschi D. et al., it is thought that dietary regulation and lifestyle changes with BTA injection can lead to obtain better results rather than BTA injection alone.

Future treatment can be personalized according to the behavioral characteristics and responses of obese patients. Although BTA injections are promising in obesity, additional studies are needed to evaluate the role of botulium toxin in the treatment of obesity.

## **References**

1. Williams EP, Mesidor M, Winters K, et al. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Curr Obes Rep.* 2015;4(3):363–70.
2. Abarca-Gómez et al. 2017; World Health Organization 2014.
3. Gakidou E: Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 766–781.

# KONUŞMA METİNLERİ

4. Caputo et al. Brestoff and Artis 2017
5. Lee and Lee 2014. (Hotamisliligil 2010).
6. Branca F, Nikogosian, James WP: The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med* 2008; 263: 336–352.
7. Yumuk V, Frühbeck G, Oppert JM, Woodward E, Toplak H, for the Executive Committee of the European Association for the Study of Obesity: An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults. *Facts* 2014; 7: 96–101.
8. Schwarz PE, Lindström J, Kissimova-Scarbeck K, Szybinski Z, Barengo NC, Peltonen M, Tuomilehto J: The European perspective of type 2 diabetes prevention: diabetes in Europe – prevention using lifestyle, physical activity and nutritional intervention (DE-PLAN) project. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 167–172.
9. Sampsel S, May J: Assessment and management of obesity and comorbid conditions. *Dis Manag* 2007; 1: 252–265.
10. Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014; 129(suppl 2): S102–S138.
11. Hainer V, Toplak H, Mitrakou A: Treatment modalities of obesity: What fits whom? *Diabetes Care* 2008; 31(suppl 2):S269–S277.
12. Dansinger ML, Tatsioni A, Wong JB, Chung M, Balk EM: Meta-analysis: the effect of dietary counseling for weight loss. *Ann Intern Med* 2007; 147: 41–50.
13. Dernini S, Berry EM: Mediterranean diet: from a healthy diet to a sustainable dietary pattern. *Front Nutr* 2015;2: 1–6.
14. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA, for the PREDIMED Study Investigators: Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279–1290.
15. Douketis JD, Macie C, Thabane L, et al. Systematic review of longterm weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(10):1153.
16. Leslie WS, Hankey CR, Lean ME. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *QJM*. 2007;100(7):395.
17. Lau DC. Synopsis of the 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *CMAJ*. 2007;176(8):1103.
18. Maggard MA, Shugarman LR, Suttrop M, et al. Meta-analysis: surgical obesity. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):547.
19. Busetto L, Segato G, De Luca M, et al. Preoperative weight loss by intragastric balloon in super-obese patients treated with laparoscopic gastric banding: a case-control study. *Obes Surg*. 2004;14(5):671.
20. Tighe AP, Schiavo G. Botulinum neurotoxins: mechanism of action. *Toxicon*. 2013;67:87–93.
21. Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology*. 2013;306:124–46.
22. Storr, M.; Allescher, H.D.; Rösch, T.; Born, P.; Weigert, N.; Classen, M. Treatment of symptomatic diffuse esophageal spasm by endoscopic injections of botulinum toxin: A prospective study with long-term follow-up. *Gastrointest. Endosc.* 2001, 54, 754–759.
23. Brisinda, G.; Cadeddu, F.; Brandara, F.; Maria, G. Management of defecation disorders with botulinum neurotoxin. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004, 19, 1131–1133.
24. James AN, Ryan JP, Parkman HP. Inhibitory effects of botulinum toxin on pyloric and antral smooth muscle. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003; 285(2).
25. Gui D, Mingrone G, Valenza V, et al. Effect of botulinum toxin antral injection on gastric emptying and weight reduction in obese patients: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(5):675–80.
26. Topazian M, Camilleri M, Enders FT, et al. Gastric antral injections of botulinum toxin delay gastric emptying but do not reduce body weight. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(2):145–50.e1.,

# KONUŞMA METİNLERİ

27. Foschi D, Corsi F, Lazzaroni M, et al. Treatment of morbid obesity by intraparietogastric administration of botulinum toxin: a randomized, double-blind, controlled study. *Int J Obes.* 2007;31(4):707-12.
28. Mittermair R, Keller C, Geibel J. Intra-gastric injection of botulinum toxin for the treatment of obesity. *Obes Surg.* 2007;17:732-6.
29. Lal S, McLaughlin J, Barlow J, et al. Cholecystokinin pathways modulate sensations induced by gastric distension in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287(1):G72-9.
30. Geliebter A, Westreich S, Gage D. Gastric distention by balloon and test-meal intake. *Am J Clin Nutr.* 1988;48:592-4
31. Sallet JA, Marchesini JB, Paiva DS, et al. Brazilian multicenter study of the intra-gastric balloon. *Obes Surg.* 2004;14(7):991-8.
32. Júnior AC, Savassi-Rocha PR, Coelho LG, et al. Botulinum A toxin injected into the gastric wall for the treatment of class III obesity: a pilot study. *Obes Surg.* 2006;16(3):335-43.
33. Albani G, Petroni ML, Mauro A, et al. Safety and efficacy of therapy with botulinum toxin in obesity: a pilot study. *J Gastroenterol.* 2005;40(8):833-5.].
34. Elder KA, Wolfe BM. Bariatric surgery: a review of procedures and outcomes. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2253.
35. Lerner H, Whang J, Nipper R. Benefit-risk paradigm for clinical trial design of obesity devices: FDA proposal. *Surg Endosc.* 2013;27(3):702-7. Erratum in: *Surg Endosc.* 2013 Mar;27(3):708.

# KONUŞMA METİNLERİ

## DELTA HEPATİTİ TEDAVİSİ

### OLGA METİN

OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, GASTROENTEROLJİ ÜNİTESİ

Hepatit Delta'ya Hepatit Delta virüsü (HDV) neden olur. Bu virüs ilk defa 1977 yılında tanımlanmıştır. HDV virüsü Hepatit B'nin (HBV) yüzey antijeninden oluşan zarfı aracılığı ile hepatositlerin içine girdiğinden enfeksiyon yapabilmek için HBsAg'ye ihtiyaç gösterir ve yalnızca HBV enfeksiyonu olanlarda hastalık yapabilir. HBV ve HDV'nin eş zamanlı olarak alınmasıyla koenfeksiyon, HBsAg-pozitif bir kişinin sonradan HDV ile enfekte olmasıyla süperenfeksiyon gelişir. Kronik delta hepatiti, kronik hepatitlerin en hızlı ilerleyen ve prognozu kötü formudur. Kronik delta hepatitli olgularda 5-10 yıl içinde %70 oranında siroz gelişir.

Dünyadaki HBV ile enfekte 248-292 milyon kişiden %5-10'unun HDV ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Tüm dünyada görülebilmekle birlikte HDV enfeksiyonunun prevalansı ülkeler arasında farklılık gösterir. HDV enfeksiyonu özellikle Güney Avrupa, Balkanlar, Akdeniz Havzası, Ortadoğu, Orta Afrika, Amazon Havzası ve Latin Amerika ülkelerinde endemik iken prevalansı Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde oldukça düşük olup; daha çok madde bağımlılarında görülmektedir. Uzakdoğu'da, Çin, Hindistan ve Tayvan dışında olgu sayısı azdır. Avrupa'da 1990'ların sonuna doğru HDV ile enfekte hasta sayısında azalma durmuştur. HDV prevalansı, Londra, Hannover ve İtalya'da stabil kalırken Fransa'da artış eğilimi göstermektedir. Sanayileşmiş ülkelerde HDV'nin artışının bu ülkelere doğru artan göçlere bağlı olduğu tahmin edilmektedir. İntravenöz ilaç kullanımı, cinsel davranışlar, dövme ve "piercing" uygulamaları da artışı etkilemiştir. HDV enfeksiyonunun prevalansı İtalya, İspanya, Tayvan ve Türkiye gibi dünyanın bazı ülkelerinde önemli ölçüde azalmıştır. Bunun başlıca nedenleri arasında, HBV'ye karşı aşılama kampanyaları, kan ve kan ürünlerinin HBV açısından sistematik olarak taranması, sağlık çalışanları arasında kanla bulaşan enfeksiyonlara karşı koruyucu önlemlerin uygulanması, tek kullanımlık enjektör kullanımı, sosyo-ekonomik koşulların gelişmesi, edinsel immun yetmezlik sendromu (AIDS) ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar hakkında kamuoyundaki farkındalığın artması sayılabilir. HBV enfeksiyonu, HDV enfeksiyonundan daha yaygındır; ancak birlikte oluşturdukları hastalık tablosunun daha ağır olması nedeniyle HDV halen önemini ve ciddiyetini korumaktadır.

Ülkemizde ise HBsAg-pozitif 7366 hastanın tarandığı çok merkezli bir araştırmanın sonucuna göre, Türkiye genelinde HDV-pozitif hasta oranı %2.8'dir. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde ise bu oran %4.5'tir. Hastaların yaş ortalaması  $34.4 \pm 15.9$  ve çoğunluğu erkektir (%63.6). Bu araştırmanın sonuçları doğrultusunda ülkemizde erkek cinsiyet, beş yıldan uzun süreli inaktif HBV taşıyıcılığı, ailede en az bir HBsAg pozitifliği olması ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yaşama, HDV açısından risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

HDV'nin bulaşması, HDV kan ve kan ürünleri (Faktor VIII gibi) transfüzyonuyla, anneden bebeğe bulaşma riski düşük olmakla birlikte vertikal yolla, nadiren cinsel ilişkiyle olmaktadır. Yüksek endemik bölgelerde bulaşma riski aile içi temas ve iatrojenik olarak olduğu gibi horizontal yolla ve zayıf hijyen koşullarıyla olmaktadır. Düşük endemik bölgelerde enfeksiyon için en büyük risk grubu damar içi madde bağımlılarıdır.

HDV HBsAg ile çevrili bir hepatotrop, defektif RNA virüsü olarak tanımlanmıştır. Replikasyonu için gerekli olan zarf proteinini HBsAg varlığında yapabilir. Delta enfeksiyonu sadece HBV varlığında meydana gelebilir.

Kronik Hepatit Delta (KHD) kronik viral hepatitlerin en hızlı ilerleyen ve en kötü prognozlu formudur. HDV enfek-

# KONUŞMA METİNLERİ

siyonunun klinik seyri ve sonuçları zemindeki HBV enfeksiyonu ile yakından ilgilidir. Asemptomatik formdan fulminan hepatite kadar farklı klinik tablolara neden olabilir. HDV enfeksiyonunda HBV replikasyonu HDV tarafından süprese olur. Hastalarda karaciğer harabiyetinin esas nedeni HDV'dir. Nadiren her iki virüs birlikte replike olur ve her ikisi de karaciğer harabiyetine katkıda bulunur ve bu daha şiddetli karaciğer hastalığı ile sonuçlanır. HDV enfeksiyonunun ölüm oranı %2-20 arasında değişmekte olup Hepatit B'den 20 kat daha yüksektir.

HBV ve HDV'nin eşzamanlı olarak alınmasıyla koenfeksiyon, HBsAg-pozitif bir kişinin sonradan HDV ile enfekte olmasıyla süperenfeksiyon gelişir. Bu iki form hastalığın doğal seyrini direkt olarak belirlemektedir. Bu formların yanı sıra daha nadir olarak KHD nedeniyle karaciğer transplantasyonu olanlarda yüksek düzeyde bir HBV replikasyonu ve karaciğer hasarı olmaksızın da HDV reenfeksiyonu gelişebilir. Bu enfeksiyon yüksek düzeyde bir HBV enfeksiyonu ortaya çıkmadıkça sessiz bir biçimde seyredir. Hastalığın doğal seyrinde akut hepatit, kronik hepatit, fulminan hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom (HSK) görülebilmektedir.

Akut hepatit D (AHD), koenfeksiyon ya da süperenfeksiyon şeklinde görülebilmektedir. Koenfeksiyonla gelişen AHD'de serum aminotransferaz aktivitesi bifaziktir ve histopatolojik olarak AHB'den farklılık gösterir. Klinik olarak hafiften, ciddi fulminan hepatite kadar değişkenlik gösteren, genellikle kendini sınırlayan, kronikleşme oranı düşük bir durumdur. Kuluçka süresi 3-7 hafta arasındadır. HBV'nin aktif replikasyonu ile artmış alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri sonrasında ikincil ALT ve AST yükselmesi genellikle HDV ile ilişkilidir. Süperenfeksiyon Kronik hepatit B zemininde gelişen enfeksiyondur. Vakaların %70-90'ı kronikleşir. Daha ciddi seyrlidir. Fulminan hepatit riski %10-20 civarındadır. Enzimlerin bifazik seyri beklenmez.

KHD çoğunlukla süperenfeksiyon sonucunda gelişir. Klinik olarak KHD asemptomatik olabileceği ve rastlantı sonucu saptanabileceği gibi; bulantı, kusma ve kilo kaybı gibi semptomlarla da seyredebilmektedir. Bunun yanında hastalar portal hipertansiyon, asit, ensefalopati gibi siroz bulgularıyla da başvurabilirler. Hastalığın ciddiyetini ALT, AST yükselmesi ve splenomegali varlığı belirlerken, viremi düzeyinin bir etkisi saptanmamıştır. HDV enfeksiyonuyla HSK arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda HDV enfeksiyonunda, HBV'ye bağlı siroza göre HSK riskinin üç kat arttığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise bir farklılık saptanmamıştır. Her ne kadar siroz, HSK gelişmesinde önemli bir faktör olsa da HDV'nin onkojenik özelliği saptanmamıştır. HDV'nin hızlı progresyon göstermesi ve prospektif çalışmaların yetersiz olması nedeniyle HSK patogenezindeki yeri tam olarak aydınlatılmamıştır.

Avrupa Guideline'ına göre HBV'le enfekte bütün hastalar taranmalıdır. Amerika'da HDV taraması yüksek risk gruplarına ve göçmenler ile HCV ve HIV ile enfekte bireylere önerilmektedir.

HDV enfeksiyonunun tanısında bir kaç marker tanımlanmıştır. Geç inkübasyon döneminde ve hastalığın başlangıcında HD Ag serumda saptanabilir. HDV RNA serumda moleküler hibridizasyon veya RT-PCR ile gösterilebilir. Koenfeksiyonun en iyi göstergesi yüksek titredeki anti HBc Ig M'dir. Karaciğerde Delta antijeni immunfloresan ve immunperoksidaz boyama yöntemleri ile saptanabilir. Altın standarttır. Anti HDV IgM etkenin alınmasından sonra 1 ay içinde serumda RIA veya ELISA ile saptanabilir. 2-4 hafta içinde kaybolur. Anti HDV IgG antikorları ortaya çıkar. Anti HDV IgG düşük titrede 6 ay süreyle pozitifliğini sürdürür. Ig M antikorlarının kaybolması rezolüsyonu gösterir, tersine persistansı ise kronikleşmeye gidişin göstergesidir. Standart testlerde anti HDV IgG ve IgM antikorları birlikte (anti delta) ölçülmektedir. Enfeksiyonun seyri sırasında HDV'nin HBV replikasyonunu baskılayabilmesi nedeniyle HBs Ag kaybolabilir. Delta koenfeksiyon tanısı anti HBc IgM pozitifliği ile birlikte anti delta antikor pozitifliğinin olması ile konur. Süperenfeksiyonda HDV Ag ve HDV RNA serumda saptanabilir. Anti delta antikor pozitifdir. Kronikleşen hastalarda total anti-HDV altı aydan uzun süre pozitif olarak kalır. KHD, HDV RNA, anti-HDV IgM ve total anti-HDV'nin uzun süreli, bazen ömür boyu pozitifliğiyle karakterizedir. KHD'de tipik olarak HDV, HBV'yi baskıladığı için kanda HDV RNA pozitif, buna karşılık HBV DNA negatiftir.

Tedavide; Akut hepatit kliniğinde spesifik tedavi önerisi yoktur. Yatak istirahati ve iyi beslenme önerilir. Kortikosteroid kullanılmamalıdır (kronikleşme riskini artırır). 3-6 ay alkol ve östrojen /progesteron içeren tedaviler kullanılmamalıdır. Akut fulminant hepatit durumunda ise; enfeksiyon, hepatik ensefalopati ve koagülopati için tedavi

# KONUŞMA METİNLERİ

planlanmalı, olgular transplant merkezlerinde takip edilmelidir. Karaciğer transplantasyonu yapılır ise transplantasyon sonrası kanda anti Hbs titresi > 100 mU/ml tutulmalıdır. Posttransplant relapsın başlıca nedenlerinden biri yetersiz hepatit B immunglobulin alımıdır.

Kronik Delta Hepatiti hastalarının güncel tedavisi hastaya özel olmalıdır. HBV enfeksiyonunun olduğu tüm hastalar HDV yönünden taranmalıdır. Kompense karaciğer hastalığı, belgelenmiş HDV viremi ve transaminaz yükselmesi olan hastalar karaciğer histolojisine bakılmadan tedavi edilmelidir. HDV RNA negatifleşen hastalar tedavileri sonlandırılarak yakın izleme alınmalıdır

Kronik delta hepatitinde ise Pegyle interferon (PEG-IFN) alfa kullanılır. İn vitro IFN'nun HDV üzerine antiviral etkisi saptanmamıştır. Etkisini HBV üzerine ya da immun yanıt aracılığı ile gösterir. Tedavi süresi en 48 hafta olmalıdır. Lamivudin, Adefovir, Tenofovir gibi antiviral ajanlar HDV üzerine etkisizdirler. Bu ajanlar HBV-DNA sentezini inhibe ederler. HDV'nin ihtiyaç duyduğu HBsAg sentezi üzerine ise etkileri yoktur. HBV'nin baskın olduğu olgularda nükleozid analogları KC hastalığının ilerlemesini baskılayabilir. Nükleozid analoglarının uzun dönem kullanımı ancak aktif HBV replikasyonu olan hastalarda önerilmekte HBV-DNA düşük / (-) olan hastalarda nükleozid analoglarının kullanımı önerilmemektedir. Aktif HBV enfeksiyonu olan HBV DNA>2000IU/mL üzerinde olan hastalarda tedaviye nükleosid analogları eklenmesi önerilir.

Tedavinin birincil sonlanım noktası; ALT düzeyinin normale dönmesi, HDV replikasyonunun baskılanması, serumda HDV RNA'nın ve KC'de HDAg'nin saptanamaz olması, karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivitenin düzelmesidir.

Tedavinin ikincil sonlanım noktası ise HBsAg'nin anti-HBs serokonversiyonuyla birlikte HBV enfeksiyonunun eradikasyonudur.

Tedavinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi ise:

Biyokimyasal ve virolojik yanıtlar değerlendirilmelidir. Biyokimyasal yanıt ALT düzeyinin normalleşmesidir. Erken virolojik yanıt ise 12. haftada viral yükün 3 log azalmasıdır.

Tam virolojik yanıt tedavi sonunda HDV-RNA'nın saptanamayacak düzeye inmesi, kalıcı virolojik yanıt HDV RNA'nın tedaviden sonraki 6ay-1yıl süreyle negatifliğini sürdürmesi, kısmi virolojik yanıt ise HDV-RNA'nın bazal seviyesine göre en az 2 log azalmasıdır. Bu hastalarda tedavi 2 yıla uzatılmalıdır. Tedaviye yanıtızlık tedavinin 6'ncı ayında HDV RNA'da 2 log'dan az düşüş olmasıdır. Transaminazlar 1 ay arayla izlenmelidir. Virolojik yanıt 6. ayda mutlaka bakılmalıdır. HDV RNA düzeylerinde tedavinin 6. ve 12. aylarında belirgin düşüş yoksa tedavi kesilmelidir. Tedavinin 6. ayında HDV RNA da 2 log'dan az bir düşüş varsa tedavi kesilmesi önerilir. Tedavi sonunda Anti-HDV IgM pozitifliği tedavi yetmezliğini gösterir. Birinci yılın sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıt alınamayanlarda siroz ve son dönem karaciğer yetmezliğine gidiş hızlıdır. Geç HDV RNA relapsları, PEG-IFN tedavisinden sonra ortaya çıkabilir. Geç relaps %40-56 hastada HDV RNA negatifleşmeden, biyokimyasal ve histolojik yanıt gelişip hasta remisyona girebilir. Fakat bu hastalarda relaps görülme olasılığı yüksektir.

Gelecekte HDV nin tedavisinde HDV' nin hayat siklusuna etkili ajanlar araştırılmaktadır.

Bu ajanlar HDV nin hepatosite tutunması ve hepatosit içine girişi, nükleusa yer değiştirmesi, genom replikasyonu, viryonun olgunlaşması aşamalarında görev almaktadır. Large Delta Ag'nin prenilasyonu viryon morfogenezinde önemlidir ve Prenilasyon inhibitörleri HDV benzeri partikül üretimini invitro ve invivo engellemektedir. Klinik çalışmalarını devam eden ilaçlar PEG -lambda, Myrcludex B, Lonafarnib, REP 2139'dir. Bu ajanların faz II ve faz III çalışmaları devam etmektedir. Hepatit B ye karşı aşılama HDV' ninde azalmasına yol açmıştır. Yüksek endemik bölgelerde HBV aşılması yapılmalıdır.

# KONUŞMA METİNLERİ

## REFERANSLAR

1. Ayaz C, Sarı T. Kronik delta hepatitli hastalarımızın tedavi sonuçları. Ortadogu Tıp Derg 2019; 1: 73-77
2. N. Mentha , S. Clément, F. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. Journal of Advanced Research 17 (2019) 3-15
3. Yurdaydın C et al. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. J Viral Hepat. 2010 Nov;17(11):749-56.
4. Niro GA et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: A long-term cohort study. J Hepatol 2010; 53:834-40.
5. Heiderich B,et al. Late HDV RNA Relapse After Peginterferon Alpha-Based Therapy of Chronic Hepatitis Delta. Hepatology, 2014, vol 60(1): 87-97.
6. Ayaz C et al. Kronik Hepatit D Virusu İnfeksiyonunun Yönetimiç Klimik Dergisi 2014; 27(Ozel Sayı 1): 40-7
7. Yurdaydın C. Treatment of Chronic Delta Hepatitis. Semin Liver Dis 2012;32:237-244

# KONUŞMA METİNLERİ

## THE BENEFITS OF USING SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF HYPERGLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

HANDE PEYNİRCİ

HEALTH SCIENCES UNIVERSITY KANUNI SULTAN SÜLEYMAN TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL,  
DEPARTMENT OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, ISTANBUL, TURKEY

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors are the new class of pharmacological agents developed for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) after recognition the importance of the kidney's role in glucose regulation. The kidneys play a critical role in glucose homeostasis by means of gluconeogenesis, glucose uptake from the circulation for energy requirement, and glucose reabsorption from the glomerular filtrate. Almost all of the glucose filtered by the kidney is reabsorbed in the proximal tubule via two SGLT channels (SGLT1 and SGLT2) approximately %90 mediated by SGLT2 and returned to the blood circulation under normal physiological conditions. Because of hyperglycemia in patients with T2DM, maximum glucose transport capacity is exceeded leading to increasement in urinary glucose excretion which makes SGLT-2 inhibitors a valid therapeutic target. These glucose-lowering agents reduce hyperglycemia by decreasing the renal glucose threshold and acts independent of pancreatic  $\beta$ -cell function or insülin sensitivity. For this reason, the risk of hypoglycaemia is lower in the absence of agents such as sulphonylureas or insülin. They are not commonly considered as first- line therapy for the majority of type 2 diabetic patients. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors lower glycosylated haemoglobin (HbA1c) ranging between 0.4% to 1.1% and fasting plasma glucose by 15 to 35 mg/dL depending on the agent and the dosage used compared with placebo. Reductions in weight (-1.5 to -3.5 kg), systolic (-3 to -6mm Hg) and diastolic blood pressure (-1 to -2 mmHg) were also reported. One of the major benefits of these agents are their favourable effects in patients with T2DM and established cardiovascular (CV) disease or varying levels of CV risk. The trials have shown a reduction in CV outcomes such as major adverse CV events (myocardial infarction, stroke, cardiovascular death), CV morbidity and mortality, and admission for heart failure. Of note, large, prospective, randomized studies are needed to evaluate their effects in diabetic patients who do not have overt CVD. In addition, SGLT2 inhibitors are associated with significant improvements in renal outcomes compared with placebo, supporting the possible renoprotective effects in patients with T2DM and diabetic kidney disease. Vulvovaginal candidal infections (two-to-fourfold increased incidence) and hypotension (related to osmotic diuresis and volume depletion) are the most common adverse effects of these drugs. Urinary tract infections, acute kidney injury, euglycemic diabetic ketoacidosis, necrotizing fasciitis of the perineum, increased risk of lower limb amputations, bone fractures and bladder cancer are the reported side effects that have to be concerned.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, overt cardiovascular disease, chronic kidney disease, side effects



# KONUŞMA METİNLERİ

## DRUG USAGE ACCORDING TO RENAL FUNCTION IN DIABETES MELLITUS

BENGÜR TAŞKIRAN

DEPARTMENT OF ENDOCRINOLOGY, KÜTAHYA UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES, KÜTAHYA, TURKEY

Diabetic kidney disease is the leading cause of renal failure worldwide. Nearly one quarter of patients with diabetes mellitus (DM) have kidney disease. The patients with diabetic kidney disease also have increased risk of adverse renal events.

The paradigm of anti-diabetic medication use in chronic kidney disease is currently shifting from adjusting the dose according to renal clearance to tailoring medical therapy based on renal benefits of the drugs per se.

Pharmacokinetic changes (absorption, distribution, metabolism, and clearance) may occur with diminished renal function. There are also other aspects of kidney disease with regard to dysglycaemia including reduced renal gluconeogenesis, increased insulin resistance with elevated counter-regulatory hormones, reduced renal degradation and clearance of insulin. Accumulated uraemic toxins, inflammatory factors and enhanced oxidative stress may impair insulin signaling, glucose transport, and metabolism. These changes may increase the risk of hypoglycemia and other side effects. These changes and side effects are more prominent in chronic kidney disease (CKD) stage 4 and 5 (for definition of stages refer to Table 1). Therefore, drug dosing may require modification with estimated glomerular filtration rate (eGFR) lower than  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Adjusting drug dosage according to GFR instead of an absolute creatinine level is advised. GFR can be calculated by a number of formula available online. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is a valid calculator to estimate GFR.

### Drug classifications

**Biguanides (metformin):** Metformin is not metabolized and excreted by 80–100% unchanged in the urine. The risk of lactic acidosis is the major concern regarding metformin use. Since there are conflicting data of metformin-associated lactic acidosis in CKD, metformin prescribing and dose adjustment in CKD varies according to different guidelines. Recent data support the use of metformin in mild-to-moderate CKD without development of lactic acidosis. Nevertheless prescribing metformin in severe CKD is still controversial. If metformin is continued to be used in mild-to-moderate CKD, it would be sensible to monitor creatinine periodically such as every 3 to 6 months. It is advised to withdraw metformin 24 hours before and 24–48 hours after use of iodinated contrast media in patients with mild-to-moderate CKD.

Lactate reflects the metabolic condition of the cell. In case of inadequate oxygen supply, ATP synthesis by mitochondria becomes unable to pace with ATP demand. Therefore glycolysis increases and excess pyruvate is produced which in turn is converted into lactate. Lactate may accumulate over time as a consequence of intracellular acidosis.

Metformin inhibits lactate conversion through gluconeogenesis. It also augments lactate production in insulin-dependent tissues by accelerating glycolysis in response to mitochondrial impairment and by activating anaerobic metabolism of glucose in the intestine. At usual therapeutic levels lactate is converted backwards to glucose in the liver which precludes a significant increase in plasma lactate. At high therapeutic metformin levels both lactate production and clearance are impaired. Clearance is diminished due to decreased lactate uptake by the liver. Lactate production increases from the intestine and other organs.

# KONUŞMA METİNLERİ

Metformin-induced lactic acidosis is a rare condition occurring in the absence of causal factors (serious intercurrent illnesses such as acute myocardial injury, sepsis, hypotension, and hypoxia which also predispose to acute kidney injury per se) other than marked metformin accumulation. Metformin-associated lactic acidosis is even a more rare condition where detectable metformin and the medical conditions stated above are present. In conclusion, adjusting the dosage according to CKD and withholding metformin during intervening conditions that may predispose to lactic acidosis would decrease the risk of lactic acidosis.

**Sulphonylureas:** There are two main concerns regarding sulphonylurea use in CKD; the first one is elimination of the molecule itself or its active metabolites by kidneys which results in increased plasma levels in CKD and the second one is the inherent risk of hypoglycaemia of this class of drugs.

The first-generation sulphonylureas currently not under use, are almost exclusively excreted by urine and contraindicated in cases of severe renal failure.

As a member of second-generation sulphonylureas glyburide (also known as glibenclamide) is metabolized in the liver into several weakly active metabolites and 50% is excreted in the urine.

Glipizide is metabolized in the liver into several inactive metabolites and one weakly active metabolite (2%>). Ten per cent is excreted unchanged in the urine and 80% of the metabolites are excreted in the urine.

Glimepiride is completely in the liver into one active (inherent 1/3 activity of the parent drug) and inactive metabolites. The inactive metabolite is excreted in the urine by 60% and the active metabolite by 80-90%.

Gliclazide is extensively metabolized in the liver into several inactive metabolites and only 60-70% is excreted in the urine unchanged. Sixty to 70% of the metabolites are excreted in the urine.

There are conflicting data regarding hypoglycaemia risk between different molecules especially in the renal impairment subgroups. Some favour gliclazide and glipizide over glimepiride and glyburide. Glimepiride is associated with less hypoglycemia compared to glyburide according to some studies.

**Glinides (repaglinide and nateglinide):** The concerns related to glinide use are similar to the sulphonylureas. Lower doses are initiated and titrated according to the needs of the patients. Repaglinide is almost completely metabolized in the liver into inactive metabolites and less than 10% is excreted by urine. Nateglinide is also hepatically metabolized into weakly active metabolites, Approximately 15% of the drug is excreted unchanged in the urine and 80% of its active metabolites is also excreted in the urine. In advanced CKD, there is accumulation of an active metabolite of nateglinide, which may increase the risk for hypoglycemia

**Thiazolidinediones (rosiglitazone and pioglitazone):** This class of drugs is extensively metabolized by the liver. Although dose reduction is not warranted, they are generally avoided or at least used at a lower dose in CKD due to possible fluid retention and oedema.

**Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors (DPP-IVi):** Use of this class of agents is attractive in CKD because of very-low hypoglycaemia risk and weight-neutral property.

All types of DPP-IVi except linagliptin require dose adjustment according to CKD stage. Linagliptin has a long half-life and is metabolized in the liver into several inactive metabolites. Since almost 5% of the dose is excreted in urine, no dose adjustment is required in moderate-severe CKD.

**Sodium glucose transporter 2 inhibitors (SGLT-2i):** Aside from all other anti-diabetic drugs, SGLT-2 inhibitors act directly on kidneys. They inhibit glucose reabsorption along with sodium at the proximal tubule. As sodium delivered to the macula densa increases, intra-renal blood flow decreases and a reduction in intra-glomerular pressure ensues. This effect may cause an acute decrease in albuminuria and eGFR, where eGFR stability is restored in long term. Aside from their direct beneficial effects on kidneys there are other renoprotective effects operating

# KONUŞMA METİNLERİ

via modifying multiple risk factors for CKD including hyperglycaemia, hypertension, hyperuricemia, and obesity. The studies support a decrease in renal adverse outcomes (progression to macroalbuminuria, doubling of serum Cr, ESRD, or death from ESRD) by 27-44%.

The rate of urinary glucose excretion is proportional to the GFR. In CKD stage 3a SGLT-2 inhibitors can decrease haemoglobin A1c (HbA1c) by 0.3-0.4%. In stage 3b and 4 there is almost no reduction in HbA1c. This lack of efficacy is the rationale of avoiding SGLT-2 inhibitors in moderate-severe CKD.

**Glucagon like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA):** The physicians should be aware of possible deteriorating kidney function with GLP-1RA according to the post-marketing reports. These drugs are not toxic to the kidneys. Certain accompanying situations including congestive heart failure, pancreatitis, infection, nausea and vomiting as a possible adverse effect, and concomitant use of drugs such as diuretics, renin-angiotension inhibitors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs may interfere with renal function which may in turn facilitate GLP-1RA associated eGFR decrease. There are limited data regarding use of these agents in CKD stage 5 especially in those with eGFR <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Therefore it would be judicious to avoid these agents in patients with CKD stage 5 in order to stay on the safe side.

Semaglutide undergoes proteolytic cleavage and 3% of the dose is excreted unchanged in the urine. Liraglutide is degraded in a similar way to large proteins. There is no major organ for excretion and 6% of the metabolite is excreted in the urine. Biotransformation studies of albiglutide and dulaglutide are unavailable. Dulaglutide undergoes proteolytic cleavage too. Albiglutide is probably metabolized in the vascular endothelium in a similar fashion with albumin. Lixisenatide is probably cleaved by proteolysis and excreted in the urine. These agents can be used in CKD stage 3 and 4.

Ertugliflozin is metabolized in the liver into inactive compounds and excreted by 50% in the urine. It is not advised in patients with impaired renal function.

Short-acting exenatide and exenatide extended-release formulation can be used in CKD stage 3. However caution is advised in both formulations and dose adjustment can be considered for short-acting form in CKD stage 4.

Similar to SGLT-2i GLP-1 RA have direct effects on the kidney and have been reported to improve renal outcomes. Their beneficial effects on reduction of atherosclerotic cardiovascular disease are far beyond than CKD progression or heart failure. Recent data showed that liraglutide and semaglutide reduced adverse renal outcomes (new or worsening nephropathy defined as macroalbuminuria, doubling of serum creatinine, or end stage renal disease) by 22-36%.

**Insulin:** Under physiological conditions insulin is filtered by the glomeruli and almost completely reabsorbed in the proximal tubule. Peritubular cells lining the proximal convoluted tubule are the sites where 40-50% of reabsorbed insulin is degraded. The kidneys are responsible for 25-40% of the removal of endogenous insulin. The clearance of insulin decreases as eGFR falls below 40 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Peritubular insulin uptake increases to compensate the decline in degradation of filtered insulin. The half-life insulin is significantly prolonged in GFR under 20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. In CKD the number of insulin receptors, the affinities, and the kinase activities are normal in muscle. The defect related to insulin resistance is probably at the post-receptor level. Peripheral insulin resistance improves after initiation of dialysis which in turn cause diminished insulin requirement. These effects are more pronounced in CKD stage 5. All types of insulin more or less increase the risk of hypoglycemia in CKD. In contrast to regular human insulin, rapid-acting analogues maintain similar maximum concentrations and half-lives with deteriorating renal function. Therefore they are less likely to cause hypoglycemia. From the same standpoint when prescribing basal insulin, long-acting insulin analogues are preferred to NPH insulin. There is no established scheme and dose adjustment is guided by glucose measurements.

**Amylinomimetics (pramlintide):** It is an injectable form of amylin analog used before meals both in type 1 and type 2 DM. It is metabolized into an active metabolite in the kidney and excreted in the urine. However neither increased exposure nor decreased clearance was shown in CKD stage 3 and 4.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Take home messages:

For patients with type 2 DM and CKD, the choice of anti-diabetic agents is tailored according to the comorbidity (cardiovascular disease, heart failure, and proteinuria) and CKD stage. If target haemoglobin A1c is not achieved, SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists should be considered as a second-line therapy in addition to metformin or as a first-line therapy when metformin is not tolerated or cannot be used. These two classes of agents were shown to reduce CKD progression and cardiovascular events.

Recommendations for anti-diabetic drug use in CKD are summarized in Table 2.

**Table 1.** Definition of chronic kidney disease (CKD) stages according to estimated glomerular filtration rate (eGFR).

CKD stage	eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Terms
1	≥90	Normal or high
2	60-89	Mild
3	30-59	Moderate
3a	45-59	Mild to moderate
3b	30-44	Moderate to severe
4	15-29	Severe
5	<15	Kidney failure

**Table 2.** Recommended daily drug dosage according to CKD stages

	Stage 3	Stage 4	Stage 5
Metformin	3a: max 1500 mg 3b: max 850 mg	-	-
Sulphonylureas			
Gliclazide	Low doses	Low doses (MR form: avoid)	-
Glyburide	-	-	-
Glimepiride	Max 1 mg	-	-
Glipizide	Max 5-10 mg	2.5 mg	-
Acarbose	No dosage change	-	-
Thiazolidinediones			
Pioglitazone	No dosage change	No dosage change	-
Rosiglitazone	No dosage change	-	-
DPP-IV inhibitors			
Vildagliptin	50 mg	50 mg	50 mg
Sitagliptin	50 mg	25 mg	25 mg
Saxagliptin	2.5 mg	2.5 mg	-
Linagliptin	No dosage change	No dosage change	No dosage change
Alogliptin	12.5 mg	6.25 mg	6.25 mg
GLP-1 analogs			
Dulaglutide	No dosage change	No dosage change	-
Exenatide	10 mcg	Caution advised	-
Exenatide XR	No dosage change	Not advised	-
Liraglutide	No dosage change	No dosage change	-
Semaglutide	No dosage change	No dosage change	-
Albiglutide	No dosage change	No dosage change	-
Lixisenatide	No dosage change	No dosage change	-
Ertugliflozin	No dosage change (not advised)	No dosage change (not advised)	-
SGLT-2 inhibitors			
Canagliflozin	3a: 100 mg, 3b:-	-	-
Dapagliflozin	-	-	-
Empagliflozin	3a: , 3b: -		
Ertugliflozin			
Sotagliflozin			
Amylinomimetics			
Pramlintide	No dosage change	No dosage change	-

# KONUŞMA METİNLERİ

# KONUŞMA METİNLERİ

## References

1. Australian Diabetes Society position statement on a new blood glucose management algorithm for type 2 diabetes, 2014.
2. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2019 Jan; 42(Supplement 1): S90-S102.
3. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2019 Jan; 42(Supplement 1): S124-S138.
4. Rabizadeh S, Nakhjavani M, Esteghamati A. Cardiovascular and Renal Benefits of SGLT2 Inhibitors: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab.* 2019 Apr 22;17(2):e84353.
5. Tanner C, Wang G, Liu N, Andrikopoulos S, Zajac JD, Ekinci EI. Metformin: time to review its role and safety in chronic kidney disease. *Med J Aust.* 2019 Jul;211(1):37-42. doi: 10.5694/mja2.50239.
6. Betônico CC, Titan SM, Correa-Giannella ML, Nery M, Queiroz M. Management of diabetes mellitus in individuals with chronic kidney disease: therapeutic perspectives and glycemic control. *Clinics (Sao Paulo).* 2016 Jan;71(1):47-53. doi: 10.6061/clinics/2016(01)08.
7. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care.* 2014;37(10):2864-83. doi: 10.2337/dc14-1296
8. Lalau JD, Arnouts P, Sharif A, De Broe ME. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney Int.* 2015 Feb;87(2):308-22. doi: 10.1038/ki.2014.19.
9. <http://www.accessdata.fda.gov>
  - Joel D. Kopple, Shaul G. Massry and Kamyar Kalantar-Zadeh
  - Joel D. Kopple, Shaul G. Massry and Kamyar Kalantar-Zadeh
10. Kopple JD, Kalantar-Zadeh K, Massry SG (2013). *Nutritional Management of Renal Disease*. 3rd Edition. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/C2010-0-69560-5>
11. Rubenstein AH, Spitz I. Role of the kidney in insulin metabolism and excretion. *Diabetes.* 1968 Mar;17(3):161-9.

## LIRAGLUTIDE IN THE TREATMENT OF OBESITY

AYÇA SERAP ERDEN

İSTANBUL ÜSKÜDAR DEVLET HASTANESİ

Obesity predisposes to individuals to several chronic diseases (1), including type 2 diabetes and its complications. Not all obese subjects, however, share the same risk of the development of type 2 diabetes (2). Although BMI per se is also associated with an increased risk of the development of type 2 diabetes, this depends significantly on adipose tissue body distribution. Indeed, it has been shown that in obese adults visceral adipose tissue (VAT) and insulin resistance are independently associated with incident prediabetes and type 2 diabetes, but this is not the case for general adiposity or subcutaneous adipose tissue (SAT) (3). However, whether excess visceral adiposity is causally related to metabolic abnormalities and  $\beta$ -cell function decline is still an open question.

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) is an incretin hormone capable of inducing insulin secretion and reducing glucagon secretion in a glucose-dependent manner (4). GLP-1 enhances glucose-induced insulin synthesis and secretion upon binding to GLP-1 receptors in  $\beta$ -cells, thus increasing  $\beta$ -cell sensitivity to glucose (5,6). In addition, GLP-1 delays gastric emptying and induces satiety, leading to decreased energy intake and weight reduction. GLP-1 analogs with receptor agonist (RA) activity superimposable on the native hormone but with a circulating half-life compatible to clinical use, like liraglutide, have become available for type 2 diabetes treatment. Treatment with these agents is associated with improved glucose control and weight loss (7).

It has been proposed that the activation of the IGF-I receptor expression and signaling, modulated by IGF-II synthesis and secretion by the  $\beta$ -cells, might play a role in the actions exerted by incretin hormones on  $\beta$ -cells (8). In particular, GLP-1 increases the activity of an IGF-II/IGF-I receptor autocrine loop (8), and this might contribute to protecting  $\beta$ -cells against apoptosis. Interestingly, adipocytes from both SAT and VAT express both IGF-II and IGF-II receptors (9), thus suggesting a possible role of IGF-II in the modulation of body fat distribution. The IGF system might thus be involved in the modulation of incretin effects on both weight loss and  $\beta$ -cell function.

Hypocaloric diet and lifestyle counseling are also associated with weight loss (10). It is unknown, however, whether achieving an equal degree of weight loss by intervention on caloric intake and physical activity or by using GLP-1 RA has a different impact on the relative reduction in SAT and VAT and, thus, whether a "healthier weight loss modality" might exist (11). Thus, in the current study we assessed modifications in SAT and VAT in obese subjects with impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting glucose (IFG) levels, or early type 2 diabetes, who achieved a modest and comparable weight loss (7% of initial body weight) induced by either liraglutide treatment or lifestyle counseling. We also evaluated whether modifications in SAT and VAT distribution achieved with either treatment were associated with changes in insulin sensitivity, as assessed by the Matsuda index, and/or in  $\beta$ -cell function. This might provide additional insight into the relationship between visceral fat inflammation and  $\beta$ -cell function and into additional potential mechanisms for the favorable effects of liraglutide on glycemic control and cardiovascular risk (12).

# KONUŞMA METİNLERİ

## Definition and classification of obesity

- Obesity is defined as abnormal or excessive fat accumulation that may impair health
- Body mass index (BMI) provides the most convenient population-level measure of overweight and obesity currently available

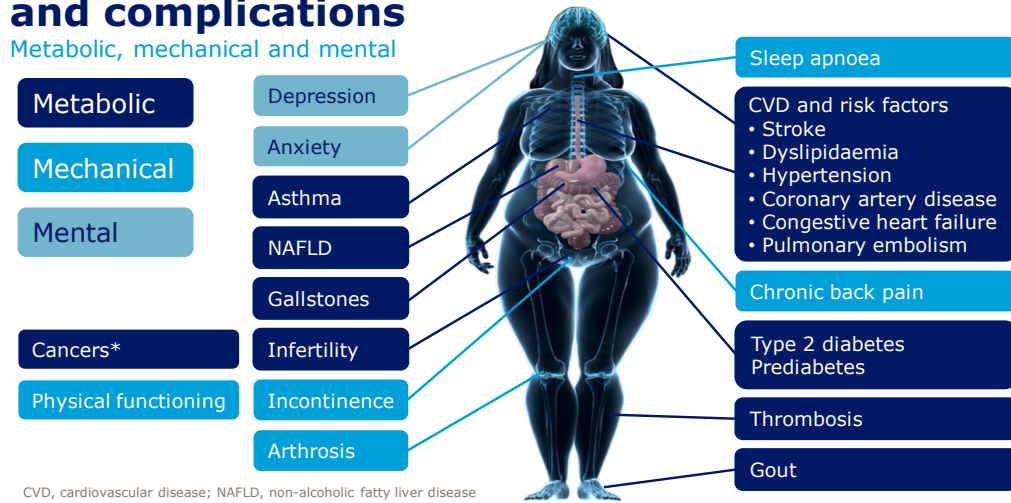
$$BMI = \frac{\text{weight (kg)}}{\text{height (m}^2\text{)}}$$

Classification	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Underweight	<18.5
Normal range	≥18.5 and <25
Overweight	≥25 and <30
Obesity	≥30
Obesity class I	≥30 and <35
Obesity class II	≥35 and <40
Obesity class III	≥40

WHO. Factsheet 311. 2014. <http://www.who.int/>

## Obesity is associated with multiple comorbidities and complications

Metabolic, mechanical and mental



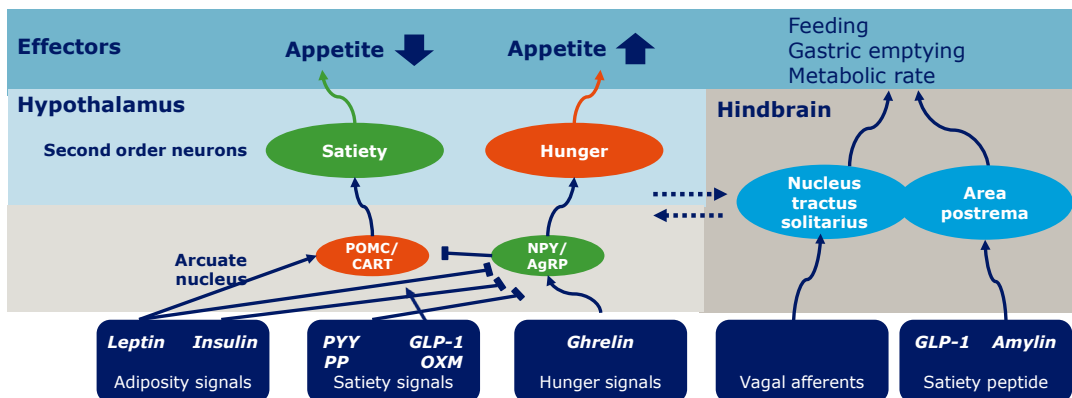
CVD, cardiovascular disease; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease

\*Including breast, colorectal, endometrial, esophageal, kidney, ovarian, pancreatic and prostate

Adapted from Sharma AM. *Obes Rev.* 2010;11:808-9; Guh et al. *BMC Public Health* 2009;9:88; Luppino et al. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:220-9; Simon et al. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:824-30; Church et al. *Gastroenterology* 2006;130:2023-30; Li et al. *Prev Med* 2010;51:18-23; Hosler. *Prev Chronic Dis* 2009;6:A48

## Hypothalamic regulation of appetite

Peripheral signals modulate appetite and energy expenditure via hypothalamic neurons



α-MSH, α-melanocyte stimulating hormone; AgRP, Agouti-related protein; CART, cocaine and amphetamine regulated transcript; GLP-1, glucagon-like peptide-1; NPY, neuropeptide Y; OXM, oxyntomodulin; POMC, pro-opiomelanocortin; PP, pancreatic polypeptide; PYY, peptide YY

Badman et al. *Science* 2005;307:1909-14; Seo et al. *Endocr J* 2008;55:867-74; Secher et al. *J Clin Invest* 2014;124:4473-88; Boyle et al. *Mol Metab* 2018;8:203-10



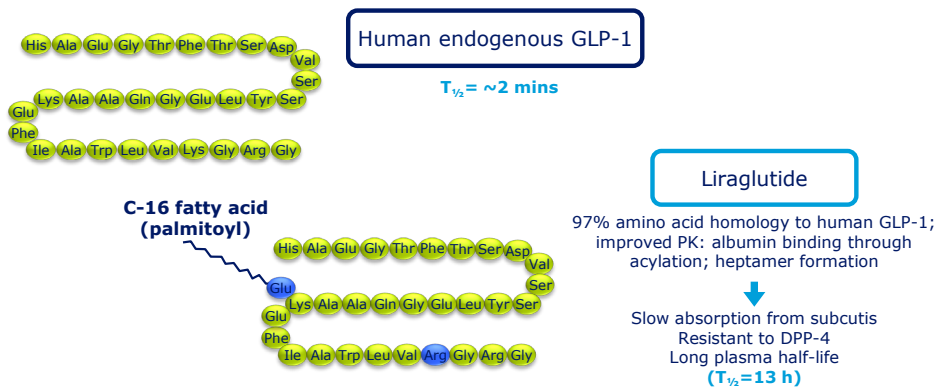
# KONUŞMA METİNLERİ

Liraglutide is available as a solution for injection in pre-filled pens.

Liraglutide is injected once per day, preferably at the same time every day. It is given as an injection under the skin in the thigh, upper arm or abdomen (belly). The starting dose is 0.6 mg per day. The dose is then increased each week by 0.6 mg to a maximum of 3.0 mg per day.

Treatment with Liraglutide (Saxenda) should be stopped if patients have not lost at least 5% of their initial body weight after 12 weeks of treatment with 3 mg of Saxenda per day. The doctor should re-assess the need of continuing treatment once a year.

## Liraglutide is a once-daily, human GLP-1 analogue



DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1; PK, pharmacokinetics;  $T_{1/2}$ , plasma half-life  
 Inudsen et al. *J Med Chem* 2000;43:1664-9; Degn et al. *Diabetes* 2004;53:1187-94

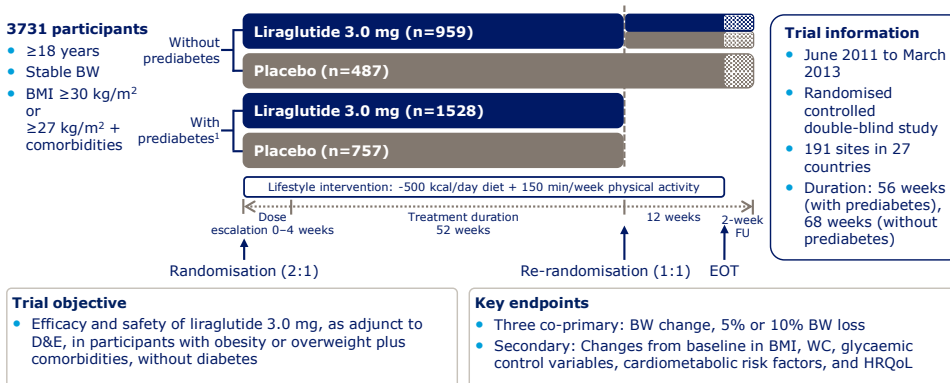
The active substance in Saxenda, liraglutide, is a 'glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist' that is already authorised in the EU as Victoza at lower doses (up to 1.8 mg per day) for the treatment of type 2 diabetes.

The exact way that Saxenda works in weight loss is not fully understood, but it appears to act on the parts of the brain that regulate appetite, by attaching to GLP-1 receptors in brain cells and thereby increasing feelings of fullness and lowering feelings of hunger.

Saxenda has been shown to be effective at reducing body weight in 5 main studies involving over 5,800 obese or overweight patients and lasting up to 56 weeks, in which Saxenda was compared with placebo (a dummy treatment). Patients in the studies were given the medicine as part of a weight loss programme involving counselling and advice on diet and exercise.

## Trial design: SCALE Obesity and Prediabetes

Liraglutide 3.0 mg in weight management (56 weeks)



1. ADA. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl. 1):S11-61  
 BW, body weight; D&E, diet and exercise; EOT, end of treatment; FU, follow-up; HRQoL, health-related quality of life; WC, waist circumference

# KONUŞMA METİNLERİ

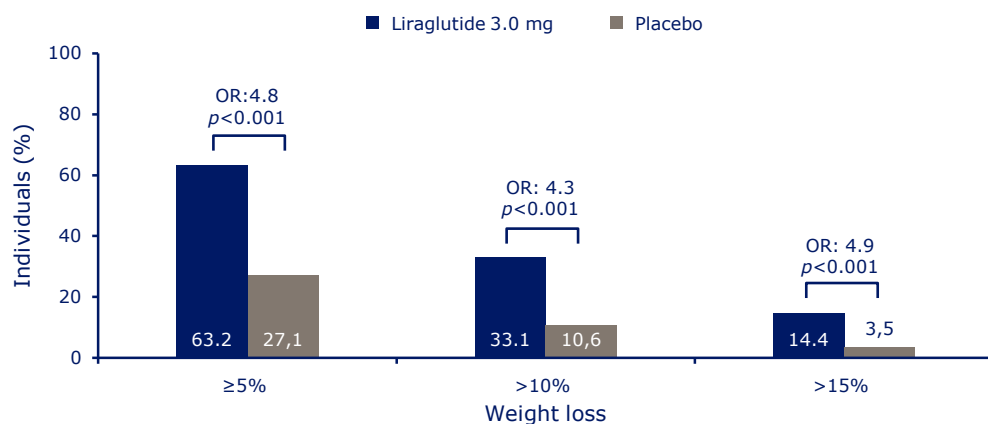
Looking at the results of the 5 studies together, Saxenda at a daily dose of 3 mg led to a 7.5% reduction in body weight, compared with a 2.3% reduction in patients taking placebo. Patients treated with Saxenda had a continuous decrease in body weight during the first 40 weeks of treatment, after which the weight loss achieved was maintained. Weight loss was more pronounced in women than in men.

When the figures for the main studies were re-analysed using a more conservative method that assumed that patients who did not complete the study (around 30%) would not have seen any improvement, similar but smaller weight reductions with Saxenda were noted.

## Categorical weight loss

At week 56

Mean baseline weight: 106.2 kg



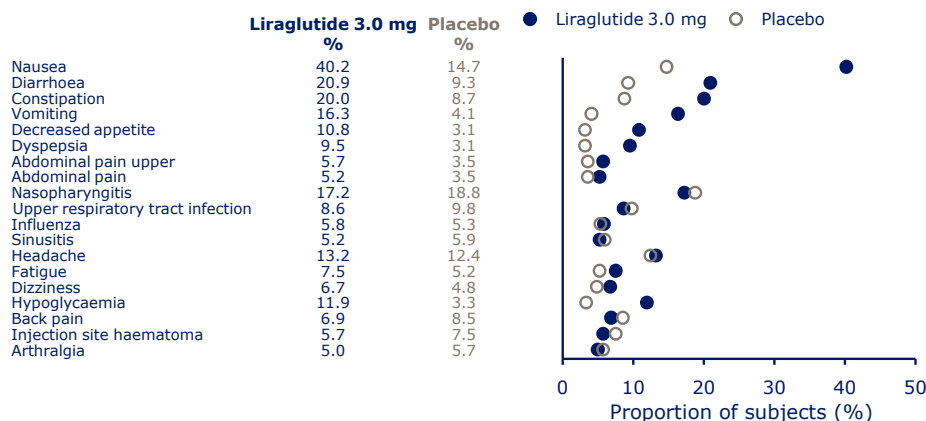
Data are observed means for the full analysis set (with LOCF) and the odds ratios (OR) shown are from a logistic regression analysis (the analysis for achieving 15% weight loss was performed post hoc). LOCF, last observation carried forward; OR, odds ratio

Pi-Sunyer et al. *N Engl J Med* 2015;373:11-22

The most common side effects with Saxenda (which may affect more than 1 in 10 people) are nausea (feeling sick), vomiting, diarrhoea and constipation.

## Adverse events reported in ≥5% of participants

0-56 weeks



Safety analysis set

Pi-Sunyer et al. *N Engl J Med* 2015;373:11-22

Regarding safety, the most common side effects with Saxenda relate to the stomach and gut such as nausea. To limit these effects, when starting treatment the dose of Saxenda is slowly increased over 4 weeks. Further information on the long-term safety of liraglutide (particularly its effects on the heart and blood vessels) is expected from an ongoing study with Victoza.

# KONUŞMA METİNLERİ

## References

1. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med* 2017;**376**:254–266pmid:28099824
2. Kim SH, Després JP, Koh KK. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *Eur Heart J* 2016;**37**:3560–3568pmid:26685971
3. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA* 2012;**308**:1150–1159pmid:22990274
4. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;**4**:525–536pmid:26876794
5. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;**368**:1696–1705pmid:17098089
6. Yusta B, Baggio LL, Estall JL, et al. GLP-1 receptor activation improves beta cell function and survival following induction of endoplasmic reticulum stress. *Cell Metab* 2006;**4**:391–406pmid:17084712
7. Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;**30**:1608–1610pmid:17372153
8. Cornu M, Yang J-Y, Jaccard E, Poussin C, Widmann C, Thorens B. Glucagon-like peptide-1 protects  $\beta$ -cells against apoptosis by increasing the activity of an Igf-2/Igf-1 receptor autocrine loop. *Diabetes* 2009;**58**:1816–1825pmid:19401425
9. Sinha MK, Buchanan C, Raineri-Maldonado C, et al. IGF-II receptors and IGF-II-stimulated glucose transport in human fat cells. *Am J Physiol* 1990;**258**:E534–E542pmid:2156441
10. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;**373**:11–22pmid:26132939
11. Després JP. Obesity and cardiovascular disease: weight loss is not the only target. *Can J Cardiol* 2015;**31**:216–222pmid:25661557
12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;**375**:311–322pmid:27295427

# KONUŞMA METİNLERİ

## MEKANİK VENTİLYASYON OLGU ÖRNEKLERİ

MURAT ERDOĞAN

ADANA ŞEHİR, EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ DAHİLİYE YOĞUN BAKIM KLİNİĞİ

### Solunum Desteği Endikasyonları

- Solunumsal asidoz/hiperkapni (arteriyel pH  $\leq 7,35$  ve/veya PaCO<sub>2</sub>  $\geq 6,0$  kPa, 45 mmHg), hipoksi ( $< 60$  mmHg)
- Solunum yetmezliği düşündüren şiddetli nefes darlığı klinik bulguları ve/veya artmış solunum işi (yardımcı solunum kaslarının kullanımı, karın paradoksal hareketi ya da interkostal çekilme)
- Solunum uyarısı azlığı/çokluğu

### İnvaziv Mekanik Ventilasyon Endikasyonları

- Kardiyak ve/ veya solunum arresti
- Stabil olmayan hemodinami ve/ veya kardiyak aritmi
- Üst hava yolu obstrüksiyonu
- Solunum dışı organ yetersizliği;
- Ciddi ensefalopati (Glaskow koma skalası  $< 8-10$ )
- Solunum sekresyonlarının atılmaması
- Ciddi üst gastrointestinal kanama
- Aspirasyon riskinin yüksek olması
- Yüz cerrahisi, travma (kafa/yüz/solunum yolları) ya da deformite  
Koopere olamayan / hava yolunu koruyamama

### Başlangıç ventilatör ayarları

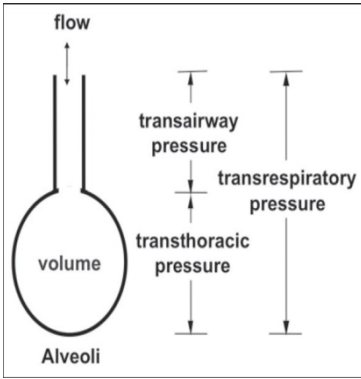
- Ventilasyonu ve oksijenizasyonu sağlamak
- Solunum işini azaltmak
- Komplikasyonları en az seviyede tutmak (yüksek inspirasyon sonu basınçlarından kaçınmak)
- Hastanın ventilatörle uyumu ve rahatını sağlamak
- Mod Seçimi: Asist kontrol
- FIO<sub>2</sub>: Başlangıçta %100???. Hedef %50'nin altına çekmek
- Tidal hacim(TV):6-8cc/kg (IBW). 8cc/kg başlangıçta genellikle tercih edilir. 10cc/kg üstü başlangıç için uygun değildir.
- Dakika ventilasyon (SSxTV): 0,1 L/kg (IBW)/dak Hastanın durumuna göre uygun asit baz dengesini sağlayacak şekilde titre edilir
- Solunum hızı hastanın ihtiyacına göre ayarlanır. Ventilatör ayarları hastanın solunum hızına yakın ayarlanmalıdır. Tercihen başlangıç için 12-16 /dk olası uygundur.
- Tetikleme duyarlılığı hastanın minimal eforla başlatabileceği ama kendiliğinden döngü olmayacak şekilde ayarlanır (2L/dk)
- Inspiratuar plato basıncı(IPP):  $< 30$  cm H<sub>2</sub>O
- IPP düşürmek için
  1. PEEP azaltılabilir
  2. VT azaltılabilir (bazı durumlarda permissiv hiperkapni denenebilir.

# KONUŞMA METİNLERİ

- Akım hızı: 40-120L/dk
- İspirasyon:expirasyon süresi: 1:2????
- İspirasyon süresi Vt ve akım hızı ile değişir
- Expirasyon pasiftir
- KOAH gibi expirasyon süresi uzamış hastalarda expirasyon için yeterli süre bırakılmazsa otoPEEP( intrinsik PEEP) gelişir

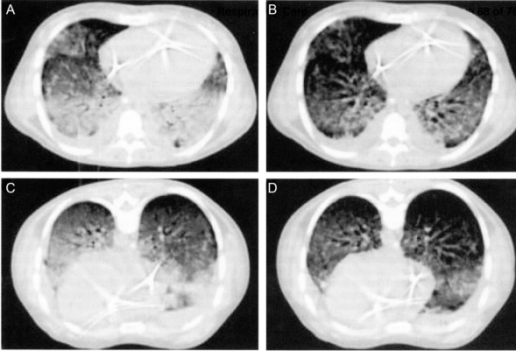
## Akciğer Mekanikleri

- $P = P_{\text{Presistif}} + P_{\text{Pelastans}}$  (Hareket denklemi)
- $P = Akım \times direnç + Hacim \times elastans$
- $P = V \times R + V \times E$
- $Komplians = Hacim / basınç$
- $Elastans = 1 / Komplians$

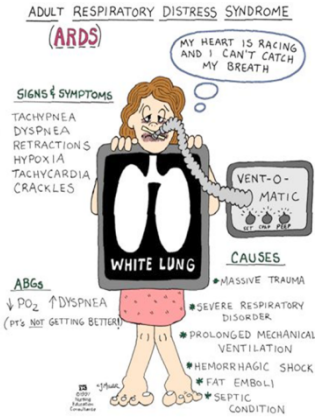


## ARDS

- $P = Akım \times direnç + Hacim \times elastans$
- ARDS'de elastans artar.



- A/C
- TV: 4-6 ml/kg
- Plato basıncı 30 altında tut
- PaO2: 55-80 sO2 %88-95
- Solunum hızı: ????
- Nöromusküler blokör



FiO <sub>2</sub>	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
PEEP	5	5 to 8	8 to 10	10	10 to 14	14	14 to 18	18 to 24

## PEEP

- AVANTAJLARI

# KONUŞMA METİNLERİ

Ekspirasyon sonunda alveolar kollapsı önler

Intrapulmoner şant azalır, gaz değişimi ve akciğer kompliansı artar, FIO<sub>2</sub>'nin daha az toksik seviyelere inmesini sağlar

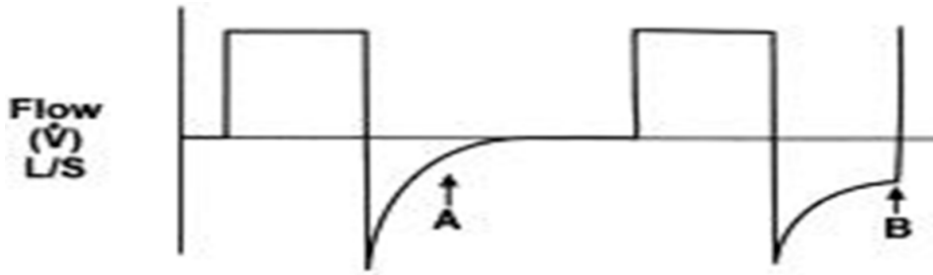
- DEZAVANTAJLAR

Kardiak output azalır

Hipotansiyon

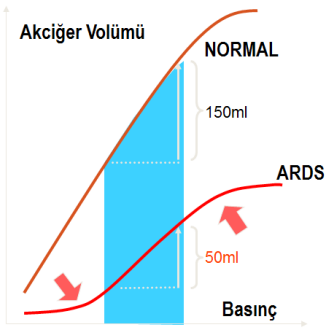
Oto PEEP: inspirasyonun başlangıcındaki residüel alveolar basınç

OtoPEEP oluşmadan çıkılabilecek maksimum solunum sayısına çıkılabilir.



**Komplians (C)**

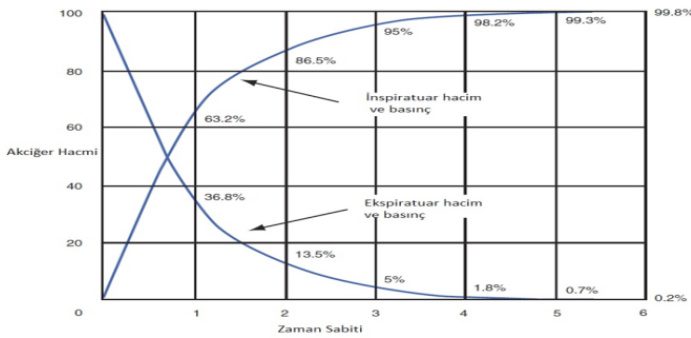
$$C = \frac{\Delta \text{volüm}}{\Delta \text{basınç}}$$



“yüksek” Komplians= Birim basınç başına daha fazla hacim

**Ekspiratuvar Zaman Sabiti (RCe)**

- Akciğerlerin boşalma hızını belirler
- RCe= Komplians (ml/cmH<sub>2</sub>O) x Direnç cmH<sub>2</sub>O/L/sn

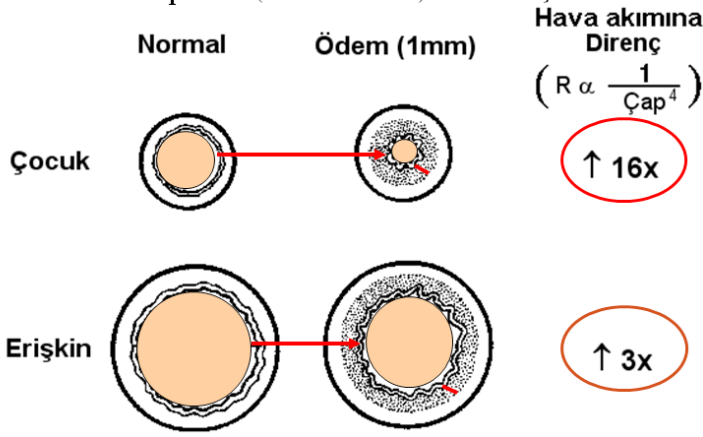


**Hava yolu direnci**

P= Akım x direnç+ Hacim x elastans

RCe= Komplians (ml/cmH<sub>2</sub>O) x Direnç cmH<sub>2</sub>O/L/sn

# KONUŞMA METİNLERİ



Türbülan akımlar hava akımına direnci 32 x kadar artırabilir

## Havayolu çapı: İnciriyum/ekspiryum

Children have a right of the left of the airway. The resistance provided by infant endotracheal tubes is equal to or higher than that in the upper airway of a normal newborn infant breathing spontaneously. The increased resistance due to the endotracheal tube means little pressure is available to overcome the resistance due to the endotracheal tube. If the infant is being weaned from the ventilator or if the infant is disconnected from the ventilator with the endotracheal tube still in place, the infant may not be capable of generating sufficient effort to overcome the increase in upper airway resistance created by the endotracheal tube. Lechner et al (1987) presented a significant reduction in respiratory system expiratory resistance after extubation in premature newborn infants recovering from a variety of respiratory illnesses, including RDS, pneumonia, and transient tachypnea of the newborn.

### Airway or Tube Length

The shorter the tube, the lower the resistance. Shortening 2.5-cm ID endotracheal tubes from 14.8 cm (full length) to 8 cm reduces the flow resistance in vivo to essentially that of full-length tubes of the same size (4 to 6 mm ID endotracheal tube). Shortening the length of a 4-mm ID endotracheal tube by 10 cm makes the tube comparable to a full-length 3.5-mm ID endotracheal tube in terms of flow resistance. These relationships are consistent for the range of flows generated by spontaneously breathing newborns.

### Airway or Tube Diameter

In a single-tube system the radius of the tube is the most significant determinant of resistance. When flow is laminar, resistance can be described by Poiseuille's Law:

$$R = \frac{L}{r^4}$$

Resistance is a function of the tube length divided by the area of the tube to the fourth power. Therefore, resistance in a tube is half results in a 16-fold increase in the driving pressure required to maintain a given flow in a multiple tube system, like the human lung; resistance is dependent on the total cross-sectional area of all of the tubes. Although the individual

branches decrease in diameter as they extend toward the periphery, the total cross-sectional area of the airway (see Fig. 2-2) increases dramatically. Because resistance increases to the fourth power as the airway is narrowed, even mild airway narrowing can cause significant increases in resistance to flow. This is true even though gas flow through normally sized airways during inspiration is less than resistance during expiration because the airways dilate upon inspiration (Fig. 2-2). Because airway size increases as FRC increases, any process that results in an increase in lung volume (either that gas reexpansion caused by airway obstruction or that gas reexpansion should result in increased airway resistance. An extremely low volume, resistance approaches infinity because the pressure and velocity are critical during pressure as residual volume is approached (see Fig. 2-2).

The preponderance of evidence suggests that application of PEEP and CPAP decreases airway resistance. Endotracheal tube resistance is of considerable importance. It has been shown that successful extubation is accomplished more often in infants coming directly off of intermittent mandatory ventilation (IMV) than after a 6-hour pre-extubation trial of endotracheal CPAP. Nasal CPAP circuit design and the reasons by which nasal CPAP is attached to the patient are the most important determinants of CPAP success or failure.

### Viscosity and Density

Gas viscosity is negligible in the determination of airway resistance. However, gas density can be of clinical significance. The relationship between airway resistance and the density of the gas in a tube is inverse of flow velocity and flow. Decreasing the density of the gas by two thirds, such as occurs when a heliox mixture of 80% helium and 20% O<sub>2</sub> is administered, reduces airway resistance to one third compared to that when a heliox mixture is administered. Heliox can be useful for reducing upper airway resistance (and work of breathing) in patients with obstructive disorders such as laryngeal edema, tracheal stenosis, and CTEP. Gas density is influenced by barometric

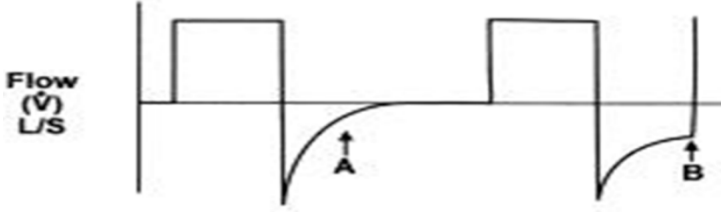


Figure 2-2 An inspired humidified particulate matter (PM<sub>10</sub>) (represented by a black dot) is inhaled through the mouth and nose. The inspiratory airway resistance is low because the airway is large and the flow velocity is high. The expiratory airway resistance is high because the airway is small and the flow velocity is low. The inspiratory airway resistance is low because the airway is large and the flow velocity is high. The expiratory airway resistance is high because the airway is small and the flow velocity is low. (From Lechner, BR. *Respiratory Care in the Newborn*. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 1978.)

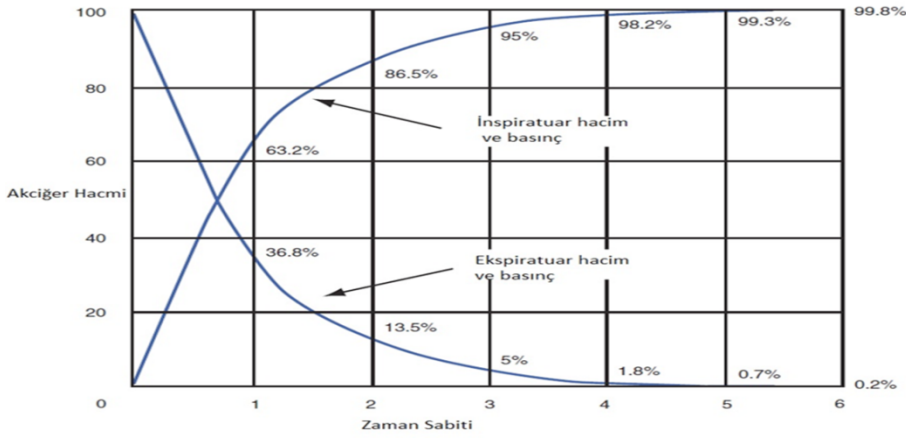
- Öncelikle noninvaziv mekanik ventilasyon
- Amaç: Akut atak geçene kadar oksijenizasyonu ve ventilasyonu sürdürmek
- Oto PEEP nedeni ile dinamik hiperinflasyon gelişebilir
- Başlangıç TV 6-8ml/kg Frekans: 12/dk
- İ/E oranı 1/3 veya daha düşük ????
- Hedef Ph yı normalin alt sınırında tutmak.
- Oto PEEP önlenmesi için en etkili yöntem solunum sayısının azaltılmasıdır
- 50 yaşında Erkek
- KOAH tanısı ile tedavi görüyor.
- Solunum yetmezliği ile acile geliyor.
- Şuur konfüze
- Nabız 120/dk SS 35/dk TA:140/95mmHg
- Kan gazı: PH:7.1 P02:58 PC02:80 HC03:32meq
- Entübe ediliyor
- Mod..... A/C
- FIO2..... saturasyon %92 (88) üzerinde tut
- Frekans.....10-16/dk Akım hızı.....60 L/dk
- İnciriyasyon süresi
- Tidal volum...6-8cc/kg (0.1lt/kg Dakika ventilasyonu hedefle) (ARDS varsa 4-6cc/kg)
- Peep.....5
- 1 saat sonra
- Kan gazı Ph 7.1 PC02 :75 P02 100

# KONUŞMA METİNLERİ

- Plato basıncı 15
- Hastanın ventilatörle uyumsuzluğu var
- Dakika ventilasyonunun artırılması ve  $fiO_2$ 'azaltılması gerekiyor



- Komplians : 50ml/cmH20      Direnç : 20 cmH20/l/sn
- $RCe = 50 \times 20 = 1000ms = 1 sn$



- 4 saat sonra kan gazı

Ph 7.45 Po<sub>2</sub> 90 PCO<sub>2</sub> 35

SS 25 TV 550

Aşırı ventilasyon

Solunum sayısını azalt

Gerekirse tidal hacmi azalt

Amaç PCO<sub>2</sub> yu düşürmek değil Ph yı normalin alt sınırında tutmak



# KONUŞMA METİNLERİ

## ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

ERCAN TÜRKMEN

NEPHROLOGY, FACULTY OF MEDICINE, ONDOKUZ MAYIS UNIVERSITY, SAMSUN

Hypertension is a fairly common chronic disease affecting more than 1 billion people worldwide. Although high blood pressure typically does not cause significant symptoms on its own, the consequences of target organ damage such as left ventricular hypertrophy, heart failure, cerebrovascular event, and chronic kidney disease are important causes of morbidity and mortality. Treatments that effectively reduce blood pressure can prevent these complications.

The European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) 2018 hypertension guideline maintained the definition of hypertension for systolic blood pressure (SBP)  $\geq 140$  mm Hg and / or diastolic blood pressure (DBP)  $\geq 90$  mm Hg as in previous guidelines. In the same guideline, 130 mm Hg was determined as the general systolic blood pressure treatment target and suggested that systolic blood pressure should be kept between 120-130 mm Hg in patients younger than 65 years and 130-140 mm Hg in patients older than 65 years. The target for diastolic blood pressure is to keep 80 mm Hg and below.

The indispensable part of the treatment of hypertensive patients is that lifestyle changes should be included in the treatment, with or without medical treatment. Sodium restriction, weight loss, smoking cessation, regular physical exercise, moderate alcohol consumption and mediterranean diet consumption are the major modifications in these lifestyle changes. However, most patients require drug therapy in addition to lifestyle modifications to ensure optimal blood pressure control. All guidelines for the treatment of hypertension recommend the use of five major drug groups primarily: Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitors, Angiotensin Receptor Blockers (ARBs), beta blockers, calcium channel blockers and diuretics (thiazides and thiazide-like diuretics such as chlortalidone and indapamide). These drugs have been proven to reduce blood pressure and have been shown to reduce cardiovascular morbidity and mortality in general. The use alone or combination of these drugs forms the basis of hypertensive treatment.

Other drug groups, such as alpha blockers, central-acting antihypertensives, and mineralocorticoid receptor antagonists, are known to be less studied in randomized controlled trials and have a high side-effect profile. These drugs contribute to the treatment of patients whose blood pressure cannot be controlled with proven combinations of the main drug classes mentioned above.

The ESC/ESH 2018 hypertension guideline states that, in most patients, it may make more sense to start treatment with a combination of two drugs, as opposed to the step-by-step approach proposed as the initial treatment for achieving the blood pressure target. In the same guideline, it was also stated that presenting a combination of two or three drugs in a single tablet may change blood pressure control rates positively, as poor medication adherence plays an important role in blood pressure control and drug compliance is inversely proportional to the number of tablets.

In developed and developing countries, resistant hypertension is an increasing problem. A uniform definition of resistant hypertension is the blood pressure of a hypertensive patient that remains elevated above goal despite the

# KONUŞMA METİNLERİ

comcomitant use of the three antihypertensive drugs of different classes usually including a long-acting calcium channel blocker, renin-angiotensin blocker and a diuretic. If the blood pressure remains uncontrolled on the standardized triple-drug regimen that includes a thiazide diuretic, along-acting thiazide-like diuretic (chlortalidone or indapamide) should be substituted for the thiazide diuretic for additional hypetensive benefit. Guidelines are likewise in agreement in use of a mineralocorticoid receptor antagonist, spironolactone, as the 4th agent for treating resistant hypertension. Beta blockers, combined alpha-beta blockers and central alpha agonists can be used in subsequent steps.

As can be seen, pharmacological approaches in resistant hypertension have focused on older molecules and spironolactone has been shown to be the most effective fourth-line treatment agent. However, the use of spironolactone in clinical practice may not be possible in important resistant hypertension subgroups, such as moderate-to-advanced chronic kidney disease, because of the side effect profile and the risk of hyperkalemia. Currently, clinical trials of new molecules targeting the pathophysiological mechanisms of hypertension offer numerous potential treatment modalities that require further evaluation in the context of resistant hypertension. New molecules include selective mineralocorticoid receptor antagonists, aldosterone synthase inhibitors, counter regulating renin-angiotensin system activators, vaccines, neprilysin inhibitors, vasoactive intestinal peptide (VIP) agonists, centrally acting aminopeptidase A inhibitors, central sympathetic outflow antimicrobial suppression (minocycline), hydroxylase inhibitors and Na<sup>+</sup> / H<sup>+</sup> Exchanger 3 (NH3) inhibitors. Currently, there is little information about the efficacy of these drugs, but the increasing number of preclinical and clinical studies will increase the number of choices for treatment of both resistant and non-resistant hypertension in the future.

## REFERENCES

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127-248.
3. Oparil S, Schmieder RE. New approaches in the treatment of hypertension. *Circ Res*. 2015 Mar 13;116(6):1074-95.
4. Prosser HC, Gregory C, Hering D, Hillis GS, Perry G, Rosman J, Schultz C, Thomas M, Watts GF, Schlaich MP. Preferred Fourth-Line Pharmacotherapy for Resistant Hypertension: Are We There Yet? *Curr Hypertens Rep*. 2017 Apr;19(4):30. doi: 10.1007/s11906-017-0728-z.
5. Stewart MH, Lavie CJ, Ventura HO. Future pharmacological therapy in hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2018 Jul;33(4):408-415.
6. Prosser HCG, Azzam O, Schlaich MP. Resistant Hypertension: Which Agent?. *Heart Lung Circ*. 2018 Aug;27(8):911-916.

# KONUŞMA METİNLERİ

## ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA İLAÇ SEÇİMİ

LEVENT KILIÇ

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, ROMATOLOJİ ÜNİTESİ

Spondiloartritler (SpA) kronik, inflamatuvar romatizmal hastalıklardır. SpA, birbiri ile ilişkili fakat fenotip olarak farklı reaktif artrit (ReA), psöriatik artrit (PsA), enteropatik artrit (EpA), farklılaşmamış SpA, Juvenil SpA'yı ve prototipik olan ankilozan spondilit (AS) gibi hastalıkları içeren bir kavramdır. Aksiyel/periferik tutulumun ağırlığı ve eklem-dışı bulguların varlığına göre alt gruplara sınıflandırılır. Aksiyel SpA; AS (tanısal radyografik sakroiliit varlığı) ve non-radyografik aksiyel spondiloartritleri içerir. Periferik spondiloartrit; artrit, entezit ve daktilit ile karakterizedir. Tedavi planlanırken hastalığın aksiyel ya da periferik tutulumunun ağırlığı, eklem-dışı bulguların varlığı ve şiddeti önemli rol oynar. Ankilozan spondilit (AS), SpA grubu hastalıkların en sık gözlenen ve prototipidir. Prevalansı yaklaşık %0,5 olarak tahmin edilmektedir.

Ankilozan spondilit tanısında/sınıflandırılmasında 1984 modifiye New York (NY) kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu kriterlere göre kesin tanı için sakroiliak direkt grafide bilateral grade 2 veya tek taraflı grade 3 sakroiliit olması gereklidir. 1984 modifiye NY kriterleri ile, inflamatuvar bel ağrısı olan ancak radyolojik olarak sakroiliit saptanmayan erken dönem hastalara tanı konulamamaktadır. AS hastalarında, inflamatuvar bel ağrısı (İBA) başlangıcı ile radyografik sakroiliit (tanısal) gelişimi arasındaki süre yıllar alabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, hastaların 5 yıl içerisinde ancak %36'sında, 10 yılda ise %59'unda radyografik sakroiliit geliştiği bildirilmiştir. AS hastalarında 1984 modifiye NY kriterlerine göre 5-10 yıl gibi tanıda gecikme olabilmektedir. Günümüzde sakroiliak eklem manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ve HLA B27 kriterlerini içeren yeni sınıflandırma bu kısıtlılığı önemli ölçüde ortan kaldırmaktadır (Figür-1)

**VAKA:** 30 yaş, erkek hasta, 1 yıldır olan bel ağrısı şikayeti var. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ile şikayetleri azalmakla beraber devam ediyor. Bel ağrısı uzun süre yatınca/oturunca daha şiddetli. Sabahları ağrı ile uyanıyor ve gün içi hareketle rahatlıyor. Bazen sağ ve bazen sol kalçada değişen ağrıları oluyor.

### Hangi hastada AS düşünülmelidir?

Bel ağrısı yaşam boyunca en sık görülen semptomlardan biridir. Kronik bel ağrısı 12 haftadan uzun süreli bel ağrısı olarak tanımlanmaktadır. Kronik bel ağrılı hastaların %5'lik kısmını AS'i içeren aksiyel SpA oluşturmaktadır. Bu hastaların fark edilip romatoloji hekimlerine yönlendirilmesi erken tanı, tedavi ve takip açısından önem taşımaktadır. Hangi hasta AS düşünülmeli? sorusunu cevaplamak için birçok çalışma ve strateji denenmiştir. Bu sorunun cevaplanmasındaki en önemli basamak inflamatuvar bel ağrısının, diğer bel ağrı nedenlerinden ayırt edilebilmesidir (Tablo-2). SpA, birbiri ile ilişkili ve ortak özellikleri olan fakat fenotip olarak farklı özellikler gösteren hastalık grubudur. Bu ortak özelliklerinden birkaçını taşıyan her hasta SpA grubu bir hastalık olabileceği akla gelmelidir (Figür-1).

### Ankilozan Spondilit Tedavi

- Genel tedavi hedefleri:
- Ağrı, tutukluk ve hareket kısıtlılığını gidermek
- Egzersiz yapılmasını kolaylaştırmak → postür bozukluklarının gelişimini engellemek
- Semptomatik tedavi ihtiyacını azaltmak

# KONUŞMA METİNLERİ

- İnflamasyon sürecini baskılamak - durdurmak
- Yapısal hasar gelişimini engellemek

## Egzersiz

Hastalığın en önemli tedavi yöntemlerinden birisini oluşturmaktadır. Düzenli egzersiz programına hasta tanı aldığı andan itibaren tedavinin bir parçası olarak başlanmalıdır. Eklemlere yönelik yapılan egzersizler, bu eklemlerin normal hareketini ve esnekliğini korumada yardımcıdır. Solunum egzersizleri akciğer kapasitesini korur. Uygun yatma ve yürüme pozisyonları, karın ve sırt egzersizleri normal duruş şeklini korumada etkilidir. Yüzme ankilozan spondilit için en yararlı egzersiz şeklidir. Egzersiz programının ana amacı, devam eden iltihabın önlenmesinden çok, hareket kısıtlılığının ve vücut duruş bozukluklarının engellenebilmesidir.

## İlaç Tedavileri:

**NSAİİ:** İlaç tedavisinde aksiyal SpA'da ilk seçenek ilaçlar non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) sınıfıdır. NSAİİ'ler AS'da aksiyal ağrıyı ve sabah tutukluğunu giderip fiziksel fonksiyonu düzeltirler, öte yandan periferik eklem ağrısı ve entezal ağrı üzerinde de olumlu etkileri vardır. Bazı çalışmalarda NSAİİ'lerin uzun süreli ve sürekli kullanımının radyografik ilerlemeyi önlediği raporlanmıştır. NSAİİ doz uygulaması hastaların semptomlarına göre yapılmalıdır. Tedaviye maksimum doz ile başlanması ve alınan yanıtı göre hasta için en uygun dozun ayarlanması önerilir. Etkinlik açısından bakıldığında NSAİİ'ler arasında herhangi birinin diğerine üstünlüğü yoktur. aktif ve semptomatik seyreden hastalarda NSAİİ'lerle devamlı tedavi tercih edilir. NSAİİ reçete edilirken kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal riskler göz önünde tutulmalıdır.

**Konvansiyonel DMARD'lar:**Sülfasalazine SpA'larda en çok çalışılan kDMARD olsa da, etkinliği konusundaki veriler çelişkilidir. Metoreksatin SpA hastalarında etkinliği ile ilgili veriler, Sülfasalazine göre daha sınırlıdır.

**Biyolojik İlaçlar:** Biyolojik ilaçlar, Aksiyal SpA'da tedavisinde kullanıma girmesiyle bu alanda çığır açmışlardır. Bu ilaçlar aksiyel hastalık, periferik artrit, entezit ve üveit üzerine etkilidirler. Yapılan çalışmalarda bu ilaçların etkinlik ve güvenilirlik verilerinin birbirine yakın oranlarda olduğu bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar aksiyal SpA'da biyolojik tedaviye erken başlamanın klinik remisyon oranını arttırdığını, radyolojik progresyonu engellediğini ortaya koymuştur. Biyolojik ilaçların ilk kullanılanı ve en önemli grubu tümör nekroz faktör inhibitörleridir (TNFi). Son yıllarda IL-17 inhibitörü de günlük pratikte kullanılmaya başlanmıştır.

## 2016 ASAS/EULAR TEDAVİ ÖNERİLERİNİN ÖZETİ

1. Tedavi, her hastanın durumuna göre tasarlanmalıdır.
2. Hastalar düzenli olarak monitörize edilmelidir ve aralıklar semptomlara, hastalık şiddetine ve ilaç tedavisine göre ayarlanmalıdır.
3. Optimal tedavi, farmakolojik ve non-farmakolojik modaliteleri içermelidir.
4. Non-farmakolojik tedavi, hasta eğitimi ve düzenli egzersizi içermelidir, grup fizik tedavi programları ve hasta dernekleri faydalı olabilir.
5. Ağrı ve katılığı olan hastalarda, NSAİ'ler ilk tercih olarak tavsiye edilmektedir; Gİ riski yüksek hastalarda, selektif olmayan bir NSAİ ile birlikte bir mide koruyucu ajan ya da COX-2 selektif bir NSAİ kullanılabilir.
6. NSAİ'lerin yetersiz, kontrendike ya da tolere edilemez olduğu durumlarda ağrı kontrolü için parasetamol ya da opioidler gibi analjezikler düşünülebilir.
7. Kas-iskelet inflamasyonunun olduğu lokalizasyona kortikosteroid enjeksiyonu düşünülebilir; aksiyel hastalıkta sistemik kortikosteroid kullanımı kanıtlarla desteklenmemektedir.
8. Aksiyel hastalıkta, Sülfasalazin ve Metotreksat dahil DMARD'ların etkinliğine ilişkin kanıt mevcut değildir; periferik artritli olan hastalarda sülfasalazin düşünülebilir.
9. Konvansiyonel tedavilere rağmen yüksek ve kalıcı hastalık aktivitesine sahip hastalarda anti-TNF tedavi uygulanmalıdır; aksiyel hastalıkta, Anti-TNF tedavisi öncesinde ya da kombine olarak DMARD'ların kullanımına yönelik kanıt yoktur.
10. TNFi ile tedavi başarısız olursa, başka bir TNFi veya IL-17 inhibitörü ile tedaviye geçilmesi değerlendirilmelidir

# KONUŞMA METİNLERİ

11. Tedaviye dirençli ağrı ya da kısıtlılığı olan ve radyolojik olarak yapısal hasar bulguları olan hastalarda yaştan bağımsız olarak total kalça artroplastisi düşünülmelidir; seçilmiş hastalar için omurga cerrahisi faydalı olabilir.

## Kaynaklar

1. Umut Kalyoncu, Sedat Kiraz. Spondiloartrite Giriş ve Tanımında Yenilikler Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics 2015;8(1):1-5
2. Pınar Çetin, Dilek Solmaz, İsmail Sari. Aksiyal Spondiloartrit. Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics 2015;8(1):
3. Levent Kılıç, Şule Apraş Bilgen. Spondiloartritlerin Konvasiyonel Tedavileri. Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics 2015;8(1): 56-61
4. Berivan BİTİK, Mehmet Akif Öztürk. Spondiloartritlerde Biyolojik Tedaviler. Türkiye Klinikleri J Rheumatol-Special Topics 2015;8(1):
5. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017 Jul 1;390(10089):73-84.
6. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al.. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44.
7. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):978-991.

**Tablo-1.** 1994 Modifiye New York Kriterleri

<b>Klinik Kriterler</b>	i. 3 aydan uzun süreli inflamatuvar bel ağrısı / tutukluk ii. Omurganın frontal ve sagittal hareketlerinin kısıtlanması iii. Göğüs ekspansiyonunda azalma
<b>Radyolojik kriter</b> (Sakroiliit varlığı)	• Bilateral 3° sakroiliit yada • Unilateral 3-4° sakroiliit
<b>TANI</b>	Sakroiliit ve 3 klinik bulgudan birisinin varlığında

**Figür-1.** Aksiyel Spondiloartrit için ASAS Sınıflandırma Kriterleri

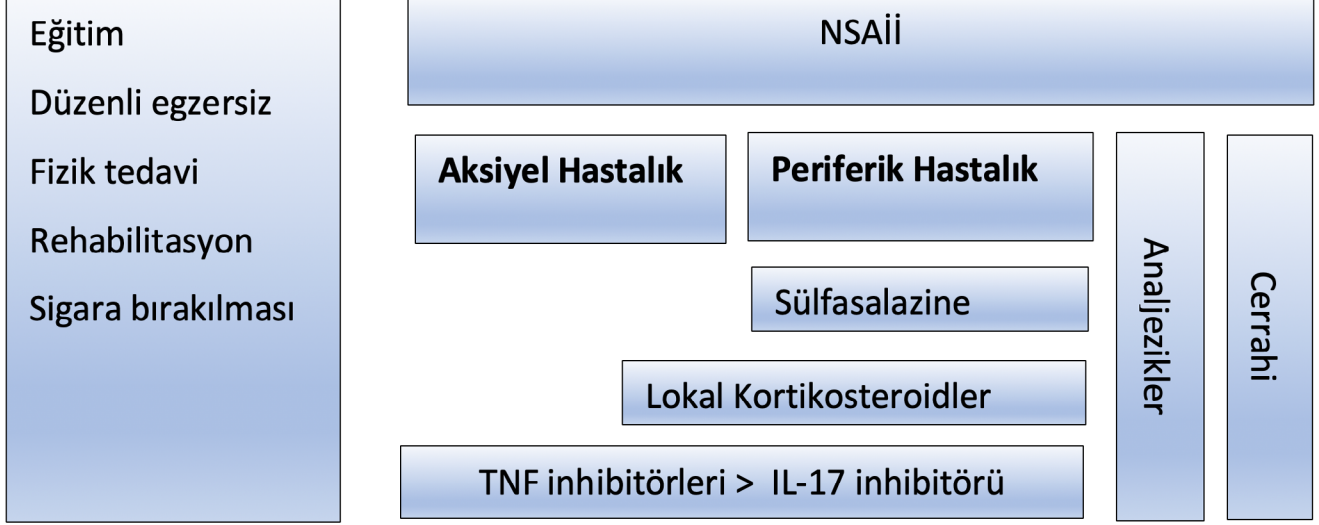
Bel ağrısı $\geq$ 3 ay olan ve başlangıç yaşı $<$ 45 yaş olan hastalarda		
<b>Görüntüleme sakroiliit*</b> + <b><math>\geq</math> 1 SpA bulgusu#</b>	<b>VEYA</b>	<b>HLA-B27</b> + <b><math>\geq</math> 2 SpA bulgusu#</b>
<b>*SpA bulguları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İnflamatuvar bel ağrısı</li><li>• Artrit</li><li>• Entezit (topuk)</li><li>• Üveit</li><li>• Daktilit</li><li>• Psöriyazis</li><li>• İnflamatuvar barsak hastalığı</li><li>• NSAİİ iyi yanıt</li><li>• Aile öyküsü</li><li>• HLA B-27</li><li>• CRP yüksekliği</li></ul>		<b>*Görüntüleme sakroiliit</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• MRG'de aktif (akut) inflamasyon</li><li>• Modifiye New York kriterlerine göre radyografik sakroiliit</li></ul>

**Tablo-3.** İnflamatuvar Bel Ağrısının (İBA) Tipik Özellikleri

- $<$  40 yaş başlangıç
- 3 aydan uzun süreli
- Sabah tutukluğu ile birliktelik
- Hareketle rahatlar, istirahatla azalmaz
- Gecenin ikinci yarısında uykudan uyandırma
- Gluteal ağrı (taraf değiştiren)
- Non-steroid Anti-inflamatuvar İlaçlara iyi yanıt

# KONUŞMA METİNLERİ

Figür-2. ASAS -EULAR Ankilozan Spondilit Tedavi Önerileri



# KONUŞMA METİNLERİ

## KANSERDEN KORUNMADA TARAMA YÖNTEMLERİ VE ETKİNLİĞİ

**EBRU KARCI**

İSTANBUL SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,  
MEDİKAL ONKOLOJİ BÖLÜMÜ

Kanser insidansı ve mortalitesi dünya çapında artmaktadır. Nedenler kompleks olmakla beraber yaşlanma ve popülasyondaki büyüme kanser için başlıca risk faktörlerindedir(1,2). Birçoğu sosyoekonomik gelişme ile ilişkilidir. 2018 yeni global kanser veri datasına göre 18.1 milyon yeni vaka, 9.6 milyon kansere bağlı ölüm meydana geleceğini öngörmüştür. 2018 yılında 1. Sırada akciğer kanseri hem sıklık hemde mortalite açısından ilk sırada yer almaktadır(3).

Tüm kanserlerin meydana gelmesinde yüksek oranda çevresel faktörler sorumlu tutulur. Kansere neden olan maddelerden korunmayı hedefleyen yöntemlere birincil korunma denir. Burada amaç kanser gelişimini önlemektir. İkincil koruma ise bulgular çıkmadan önce hastalıkları saptayabilmektir. Buna taramada denir. Burada amaç ise semptomsuz dönemde hastalığın tanımlanması ve tedavi edilmesidir.

Toplumda risk grubunda olduğu kabul edilen bütün bireylere, sistematik olarak, belirli bir test veya muayenenin uygulanmasına toplum taraması denir. Söz konusu test hem ucuz, kabul edilebilir ve güvenilir olmalıdır. Testin özgüllük ve duyarlılığının altın standartlarda olması beklenmemelidir. Yüksek riskli hasta grubu taramalarında ise testin güvenilirliği yüksek ve maliyet olarak da aşırı pahalı olmaması gerekir.

Dünyada akciğer, meme,servix,kolorektal,endometrium, ve prostat kanseri için tarama önerilir(4). Türkiye de kanser tarama programında meme,kolorektal ve servix kanseri yer alır.

### **AKCİĞER KANSERİ İÇİN ÖNERİLEN TARAMA PROGRAMI:**

Akciğer kanseri için tarama amaçlı akciğer grafisi ve balgam sitolojisi önerilmemektedir. Akciğer grafisi ile yapılan 7 tane çalışma (6 tanesi randomize 1 tanesi non-randomize) mevcuttur(5-10). Bu çalışmalar 1960'lı yıllarda başladı ve bir tanesinin 20 yıl takip sonrası sonuçları açıklanmıştır. Hiçbir randomize çalışmada akciğer grafisinin mortaliteye katkısı gösterilemedi(10-12). 2002 ve 2004 yılları arasında Amerika'da 33 merkezde 53454 yüksek riskli kişide yapılan Ulusal Akciğer Kanseri Görüntüleme Çalışmasında düşük doz bilgisayarlı tomografi (LDCT) çekilmesi akciğer grafisi ile karşılaştırıldı. Bu hastalar en az 30 paket yıl sigara içen, son 15 yılda sigarayı bırakmamış, 55-74 yaş kadın ve erkek hastalar alındı. Yıllık akciğer grafisi ile 3 yıl boyunca LDCT çekildi. Bu çalışma sonucunda LDCT mortaliteyi azalttı(13). National Comprehensive Cancer Network(NCCN) 2020 .1 versiyonuna göre yüksek riskli grup 1 yani 55-77 yaş ve 30 paket yıl üzeri sigara içmiş ve sigarayı bırakalı 15 yılın altında olan hastalara kategori 1 düzeyinde, grup 2 yani 50 yaş ve üzeri, 20 yıl ve üzeri ek risk faktörü olup akciğer kanser riskinde artış en az 1.13 olan gruba LDCT öneriliyor(13,14). Diğer başka bir faz 3 PLCO çalışmasında (prostat, akciğer, kolorektal ve over) yıllık çekilen akciğer grafisi akciğer kanseri için düşük riskli grupta yeterli bulunmamıştır(15).

### **MEME KANSERİ İÇİN ÖNERİLEN TARAMA PROGRAMI:**

Meme kanseri taraması öncesinde hastada risk skorlaması yapılması ve ona göre tarama programına hasta başlatılmalıdır. Yüksek riskli hasta grubunda,

# KONUŞMA METİNLERİ

1. Hastanın kendisinde meme kanseri,over ,periton(tuba dahil) kanseri öyküsü varsa
2. Ailesinde meme,over veya periton kanseri öyküsü varsa
3. Genetik yatkınlık (BRCA veya diğer genetik mutasyonlar)
4. 10-30 yaş arası göğüs duvarına radyoterapi öyküsü varsa bu hastalar standart risk grubunda yer almaz.

Risk faktörlerinden hiçbirisini taşımiyorsa standart risk grubunda(<%15) yer alır(16). Toplumdaki çoğu kişide bu gruptadır. Beklenen meme kanseri riski %12.4 olup bu gruba giren kadınların en önemli risk faktörü yaşıdır. 40 yaş altı kadınlarda meme kanseri riski düşük olduğundan görüntüleme yöntemleri önerilmez. Eğer hasta 40-49 yaş arası ve standart riskli grupta ise hastayla beraber konuşarak karar verilebilir.. Eğer hasta görüntülemeye karar verirse 2 yılda bir yapılabilir. Standart riskli 40 yaş civarı kadınlarda tarama meme kanserine bağlı ölümü önlemede nispeten düşüktür. 9 randomize çalışmayiçeren 10000kadın 10 yılda görüntülenmiş olup meme kanserine bağlı ancak 3 ölüm önlenebilmiştir(17). 39-49 yaş arası mamografi takibi yapılan kadınlarda %8 meme kanserine bağlı mortalitede rölatif risk azalması olurken istatistiki bir anlamlılık bulunamamıştır. Amerikan Kanser Birliği(ACS) 45 yaşında mamografi taramasına başlanmasını önerir. Çünkü 45-49 yaş arası kadınların ölümleri 50-54 yaş kadınlarınkine 40-44 yaş grubunda olanlardan daha çok benzerdir(16,18). ACS 55 yaşına kadar yıllık, 55 yaşından sonra 2 yılda bir takip önerir(19). 50-74 yaşında standart risk grubundaki kadınlara 2 yılda bir tarama önerilir. ACS 55 yaşın üzerinde 2 yılda bir, 70 ve üstünde yaşta ise yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olup tedavi alabetiklecek hasta ise takip önerilir(16). 2016 yılında yayınlanan bir derlemede 50-59 yaş arası kadınlarda kansere bağlı mortalitenin rölatif riski azalmıştır, bu oran 60-69 yaş kadınlarda daha da belirgin bulunmuştur(17).

Meme kanseri için standart riskli kadınlarda mamografi primer yöntemdir.Diğer radyolojik testler ultrason ve manyetik rezonansı içerir, ve mamografide mamografide bulunan şüpheli bulguları ve yüksek riskli hasta grubunu değerlendirmek için istenir.

Tarama testi olarak klinisyen ve kişinin kendi kendini muayenesinin mamografiye yardımcı olarak eklenmesi tartışmalıdır.

Klinisyen muayenesi tek başına görüntüleme metodu olarak kullanılmayacağı konusunda konsensus varken, dernekler arasında görüntülemelere ek olarak klinisyen muayenesinin eklenmesi farklılık gösterir(16,20,21).

Memem kanseri için ılımlı risk faktörü olan grupta tüm yaşamı boyunca meme kanseri riski %15-20olan , 1.derece akrabasında meme kanseri öyküsüolup bilinen genetik sendromu olmayan kişilerdir. Bu hasta grubuna daha erken yaşta görüntüleme önerilir. Ama bunu destekleyen yüksek kalitede bir veri yoktur. Vaka kontrol çalışması istatistiki bir anlama ulaşmazken 40-65 yaş arası standart risk grubuna göre daha iyi bir koruma gerektiğini göstermiştir(22). ACS, BRCAPRO veya diğer modellere göre tanımlanmış hayat boyu riski %15-20 olan kuvvetli aile öyküsü olan, lobuler karsinoma insitu, veya atipik lobuler hiperplazisi olan, atipik duktal hiperplazisi olan, mamografide heterojen veya ekstrem yoğun memesi olanlara, geçirilmiş meme kanseri ve duktal karsinoma insitusu varsa meme mr'ı önerilir(23).

Meme kanseri için yüksek riskli grupta yer alanlara yani, BRCA mutasyonu olan, 1.derece akrabalarında BRCA taşıyıcı, ama test edilmemiş, BRCAPRIO veya diğer modellere göre hayat boyu risk %20-25 olan yaygın aile öyküsü olanlara takip için yıllık MR önerilir. Bu grupta MR'a duyarlılık yüksektir. Ayrıca diğer yüksek riskli grup yani 10-30'lu yaşlarda göğüs duvarına radyoterapi öyküsü olan, Li Fraumani sendromu, Cowden, Bonnayan-Riley-Ruvolca-ba Sendromu olan veya ailede1.derece akrabalarında olan, kişilerede yıllık MR ile kontrol edilir.

## **KOLEREKTAL KANSER İÇİN ÖNERİLEN TARAMA PROGRAMI:**

Kolorektal kanserin oranı genelde yaşla beraber artar. Standart riskli hastalarda yani, kolorektal kanser öyküsü, adenom veya sesil serrated polipleri (SSPs) olmayan, inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü olmayan, kolorektal kanser veya konfirme adenom(yüksek grade displazi , 1 cm'den büyük villöz veya tubulovillöz patoloji veya ilerlemiş SSP) için aile öyküsü olmayan 50 yaş ve üzeri hastalara denir. Birçok profesyonel birliklerin klavuzlarında önerildiği gibi görüntülemeye 50 yaşında başlanması önerilir(24,29-31). Yine birçok klavuz 75 yaşına kadar standart riskli hasta grubunda taramayı önerir(24,29-34).



# KONUŞMA METİNLERİ

Amerika Mult-Society Task Force of Colorektal Cancer (MSTF) önerisine göre 1.grup test 10 yılda bir kolonoskopi ve yıllık immunokimyasal test(FIT) 'tır. Ardışık yaklaşımda ilk kolonoskopi teklif edilir. FIT kolonoskopiyi reddere önerilir. 2. Grup öneri tarama testleri ise 5 yılda bir sanal kolonoskopi(CT kolonoskopi),3 yılda bir FIT-fekal DNA test ve 5-10 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi önerilir. Bunlar uygun tarama testleri olup 1.gruba göre dezavantajları vardır(34). Sanal kolonoskopi komorbiditesi olan hastalarda(kardiyopulmoner açıdan riskli veya stroke öyküsü olan) kolonoskopiye göre tercih edilebilir(35).

## PROSTAT KANSERİ İÇİN ÖNERİLEN TARAMA PROGRAMI:

Prostat spesifik antijen(PSA) veya dijital rektal muayenenin(DRE) prostat kanserine bağlı ölüm riskini azalttığına dair kanıtlar başlıcasıdır. Tarama testleri prostat kanserini erken saptayabilir ama erken saptamak ve erken tedavi etmek hastalığın seyrinde ve hastalığa bağlı sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapıp yapmadığı açık değildir. Gözlemsel kanıtlar bazı ülkelerde prostat kanseri için düşük ölüm oranına doğru bir eğilim olduğunu göstermektedir, ancak bu eğilimler ve tarama yoğunluğu arasındaki ilişki açık olmayıp tarama modelleriyle ilişkilendirilmesinin sonuçları tutarsızdır. Gözlemlenen bu eğilimler taramaya veya iyileştirilmiş tedavi gibi diğer faktörlere bağlı olabilir(36). Randomize çalışmaları içeren bir meta-analizde 7-20 yıl arası takip sonucunda hastalarda prostat kanseri mortalitesinde azalma bulunamadı(37). ERSPC(European Randomized Study of Screening for Prostat Cancer)'nin yaptığı çalışmada küçük bir sürvi avantajı olduğu 11. Yılda kontrol grubuna göre bulundu. NCCN 2019 versiyon 2'de yer aldığı şekli ile risk grubu belirlemek için bazal değerlendirmede aile hikayesi olup olmadığı, daha önceden bilinen prostat hastalığı veya prostat görüntülemesi,biopsi örneği olup olmadığı, ırk, aile hikayesi veya hastanın yüksek riskli germline mutasyonu olup olmaması, 5 alfa redüktaz inhibitörü tedavisi alıp almadığı(PSA değerini %50 oranında azaltır) sorgulanmalıdır. Hasta ile beraber risk ve yararı tartışılarak bazal PSA ve DRE önerilir. 45-75 yaş arası PSA değeri 1 ng/ml'den düşük,DRE normalse 2-4 yıl aralıklarla takip, PSA değeri 1-3 ng/ml ve DRE normalse 1-2 yılda bir takip önerilir(39). PSA değeri 3ng/ml'den büyük ve/veya çok şüpheli DRE varsa transrektal usg veya transperianal biopsi düşünülebilir(40).

## KAYNAKLAR

1. Omran AR., Theepidemiologictransition. A theory of the epidemiology of populationchange. MilbankMemFund Q. 1971;49:509-538..
2. Gersten O, Wilmoth JR. The cancer transition in Japan since 1951. Demogr Res. 2002;7:271-306
3. World Health Organization. Global HealthObservatory. Geneva: World HealthOrganization; 2018. June 21, 2018.
4. Robert A. Smith, Kimberly S. Andrews, DuradoBrooks, Stacey A. Fedewa, DeanaManassaram-Baptiste, DebbieSaslow, Otis W. Brawley,Richard C. Wender, CancerScreening in the United States, 2019: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Current Issues in CancerScreening, Ca Cancer J Clin 2019;6:184-210
5. Berlin NI, Buncher CR, Fontana RS, Frost JK, Melamed MR, The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program. Results of the initial screen (prevalence). Early lung cancer detection: Introduction. AmRevRespirDis. 1984;130(4):545.
6. Flehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, Melamed MR,Screening for lung cancer. The Mayo Lung Project revisited. Cancer. 1993;72(5):1573.
7. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR, UhlenhoppMA , Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study,AmRevRespirDis. 1984;130(4):561.
8. Frost JK, Ball WC Jr, Levin ML, Tockman MS, Baker RR, Carter D, Eggleston JC, Erozan YS, Gupta PK, Khouri NF, Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study, AmRevRespirDis. 1984;130(4):549.
9. Kubík AK, Parkin DM, Zatloukal P, CzechStudy on Lung Cancer Screening: post trialfollow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrollment, Cancer. 2000;89(11 Suppl):2363.
10. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, Prorok PC ,Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extendedfollow-up. J NatlCancerInst. 2000;92(16):1308.
11. Lung cancer screening: recommendation statement.U.S. Preventive Services Task Forc, AnnInternMed. 2004;140(9):738.

# KONUŞMA METİNLERİ

12. Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH, Harris A, Offord KP, Fontana RS Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and over diagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(11):748.
13. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395.
14. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B, Gareen IF, Gatsonis C, Goldin J, Gohagan JK, Hillman B, Jaffe C, Kramer BS, Lynch D, Marcus PM, Schnall M, Sullivan DC, Sullivan D, Zylak CJ The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology.* 2011 Jan;258(1):243-53.
15. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, Crawford ED, Fouad MN, Isaacs C, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Rathmell JM, Riley TL, Wright P, Caparaso N, Hu P, Izmirlian G, Pinsky PF, Prorok PC, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA.* 2011 Nov 2;306(17):1865-73.
16. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, Walter LC, Church TR, Flowers CR, LaMonte SJ, Wolf AM, DeSantis C, Lortet-Tieulent J, Andrews K, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Smith RA, Brawley OW, Wender R, Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA.* 2015 Oct 20;314(15):1599-614.
17. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L, Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med.* 2016 Feb;164(4):244-55.
18. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatge S, Davidson B, Montgomery RC, Crowley MJ, McCrory DC, Kendrick A, Sanders GD , Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA.* 2015 Oct;314(15):1615-34.
19. Miglioretti DL, Zhu W, Kerlikowske K, Sprague BL, Onega T, Buist DS, Henderson LM, Smith RA, Breast Cancer Surveillance Consortium Breast Tumor Prognostic Characteristics and Biennial vs Annual Mammography, Age, and Menopausal Status. *JAMA Oncol.* 2015;1(8):1069.
20. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, Singh H, Lewin G, Birtwhistle R, Fitzpatrick-Lewis D, Hodgson N, Ciliska D, Gauld M, Liu YY , Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ.* 2011;183(17):1991.
21. Committee on Practice Bulletins—Gynecology, Practice Bulletin Number 179: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. *Obstet Gynecol.* 2017;130(1):e1.
22. Elmore JG, Reisch LM, Barton MB, Barlow WE, Rolnick S, Harris EL, Herrinton LJ, Geiger AM, Beverly RK, Hart G, Yu O, Greene SM, Weiss NS, Fletcher SW , Efficacy of breast cancer screening in the community according to risk level. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1035.
23. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA, American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group, American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(2):75.
24. Wilt TJ, Harris RP, Qaseem A, High Value Care Task Force of the American College of Physicians, Screening for cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2015;162(10):718.
25. Committee on Practice Bulletins—Gynecology, Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):e111.
26. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER, ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee , American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(3):147.
27. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, Kinney WK, Massad LS, Mayeaux EJ, Saslow D, Schiffman M, Wentzensen N, Lawson HW, Einstein MH , Use of primary high-risk human papilloma virus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet Gynecol.* 2015 Feb;125(2):330-7.

# KONUŞMA METİNLERİ

28. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, Kinney WK, Massad LS, Mayeaux EJ, Saslow D, Schiffman M, Wentzensen N, Lawson HW, Einstein MH Use of primaryhigh-risk humanpapillomavirustestingforcervicalcancerscreening: interimclinicalguidance.,*J LowGenitTractDis*. 2015 Apr;19(2):91-6.
29. CanadianTask Force on PreventiveHealthCare, Bacchus CM, Dunfield L, Gorber SC, Holmes NM, Birtwhistle R, Dickinson JA, Lewin G, Singh H, Klarenbach S, Mai V, Tonelli M Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care.,*CMAJ*. 2016;188(5):340. Epub 2016 Feb 22.
30. Lansdorp-Vogelaar I, vonKarsa L, International AgencyforResearch on Cancer European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Introduction.
31. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FA, Gillman MW, Harper DM, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Owens DK, Phillips WR, Phipps MG, Pignone MP, Siu AL, Screening forColorectalCancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement., *JAMA*. 2016 Jun;315(23):2564-75. ,*Endoscopy*. 2012;44
32. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA,Kaltenbach T, Levin TR, Lieberman D, Robertson DJ ,Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society-Task Force on ColorectalCancer.,*Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):1016.
33. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA,Kaltenbach T, Levin TR, Lieberman D, Robertson DJ, Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients From the U.S. Multi-Society-Task Force on ColorectalCancer, *Gastroenterology*. 2017;153(1):307.
34. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA,Kaltenbach T, Levin TR, Lieberman D, Robertson DJ , Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society-Task Force on Colorectal Cancer, *GastrointestEndosc*. 2017;86(1):18.
35. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, Meekins A, Topor M, Brown ML, Ransohoff DF , Adverse events after outpatient colonoscopy in theMedicare population, *Ann Intern Med*. 2009;150(12):849.
36. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force: Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 157 (2): 120-34, 2012
37. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P, Screeningforprostatecancer, *Cochrane Database SystRev*. 2013
38. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Määttänen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, vanSchaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A, ERSPC Investigators Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up, *Lancet*. 2014;384(9959):2027.
39. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsen A, Hugosson J, Vickers A, Lilja H., Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. *EurUrol*. 2017 Jan;71(1):46-52.
40. Howard K, Barratt A, Mann GJ, Patel MI, A model of prostate-specific antigen screening outcomes forlow- to high-risk men: information to support informed choices,*ArchInternMed*. 2009 Sep 28;169(17):1603-10.

# KONUŞMA METİNLERİ

## PREMALIGNANT LESIONS OF THE STOMACH

ATILLA BULUR

YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAK. HSST. GASTROENTEROLOJİ KLİNİĞİ , İSTANBUL

### INTRODUCTION

Gastric cancer is the fourth most common cancer type worldwide, it is the third leading cause of death among men and the fifth leading cause of death among women (1,2). Globally, 8% of newly diagnosed cancers and 10% of cancer-related deaths are due to gastric cancer (3). Despite all of the aggressive treatments developed in recent years, the 5-year survival rate in patients with gastric cancer is about 30% (4). The most important cause of poor prognosis is to be able to make a diagnosis in the late stages (5).

Gastric adenocarcinomas comprise more than 95% of gastric cancers. Since the 1960s, gastric cancer is classified into two major histopathological types as "intestinal" and "diffuse" based on Lauren classification. Since there is a lack of intercellular adhesions and glandular structures in diffuse gastric cancer, the disease has a tendency of aggressive clinical course by forming mass and infiltration and it does not require precancerous (pre-malignant) lesions for its development. Intestinal type adenocarcinomas are more often seen, the optimal background for its development and progression is pre-malignant lesions such as atrophic gastritis and intestinal metaplasia (6). In consequence of epidemiological and pathological studies, series of events for gastric carcinogenesis are considered to be chronic gastritis, atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia, and carcinoma. Otherwise, pernicious anemia with similar gastric carcinogenesis cascade, partial gastrectomies performed for benign diseases, Menetrier's disease, gastric polyps, Barrett's esophagus are lesions in which malignant transformation can be seen and these lesions are required follow-up.

### CHRONIC GASTRITIS

Otherwise, pernicious anemia with similar gastric carcinogenesis cascade, partial gastrectomies performed for benign diseases, Menetrier's disease, gastric polyps, Barrett's esophagus are lesions in which malignant transformation can be seen and these lesions are required follow-up. Although the World Health Organization (WHO) classified HP as a class I gastric carcinogen, a small number of patients with HP gastritis (1-3%) was shown to be at risk. This shows that genetic, personal and environmental factors have an important role (6,7). Chronic HP gastritis is a risk factor for both diffuse and intestinal type gastric cancers, but while there are no pre-malignant lesions in diffuse type, atrophy-metaplasia-dysplasia progression is seen in intestinal type as pre-malignant lesion cascade (8). Autoimmune gastritis comprises 5% of chronic gastritis. It is characterized by loss of immune related oxyntic mucosa and parietal cell and in case of development of pernicious anemia, the risk for gastric cancer increases 3 folds (6,7).

### ATROPHIC GASTRITIS

It is a histopathologic entity characterized by loss of parietal cell and chief cells leading to a diffuse loss of gastric glandular epithelial cells. Acid production is reduced with the loss of these cells, especially anaerobic bacterial colonization occurs with increased pH values, genotoxic nitrosamines arise with released bacterial nitrate reductase enzyme and these cause multifocal atrophic foci. While the loss of glandular tissue resulting in fibrosis of the lamina propria is observed at the early stage of atrophy, this loss of glandular tissue can be replaced by metaplastic epithelium and dysplastic change and then the condition can progress to carcinoma at the late stage of atrophy.

# KONUŞMA METİNLERİ

Atrophic gastritis developing in the background of HP-associated chronic gastritis is located in the antrum. Atrophic gastritis developing in the background of autoimmune chronic gastritis affects the proximal stomach (6,7).

## METAPLASIA

Damage occurring due to chronic gastritis causes metaplastic epithelial transformation in time. Gastric intestinal metaplasia occurs for the first time at the oxyntic and antral mucosa junction namely at the incisura angularis. Multifocal metaplastic islets showing progression in this region tend to form coalescence and spread to the proximal stomach. In consequence of this progression, gastric acid secretion decreases and serum levels of pepsinogen-1 and gastrin-17 begin to decrease (6). Potentially, two types of metaplasia are observed in the stomach:

**1. SPEM** (spasmolytic-polypeptide expressing metaplasia): SPEM which is frequently named typically as “pseudo-pyloric metaplasia, mucous metaplasia or antralized oxyntic mucosa” in the pathology reports is a type of metaplasia originating from antral glands. In this type of metaplasia with deep antral gland morphology, trefoil factor-2 (TFF) formerly known as spasmolytic-peptide and expression of gastric-type mucin of MUC6 is typical and it is a candidate to be mentioned more frequently in the future (6,9).

**2. Intestinal metaplasia:** Intestinal metaplasia (IM) comes to mind when metaplasia is said. IM means replacement of normal gastric epithelium by columnar epithelium similar to small intestine or colon. There are 3 types according to Filipe classification described considering mucin subtypes obtained with iron diamine-alcian blue staining (10).

**Type-1 IM:** In this type known also as complete or small intestinal type IM, Paneth cells, sialomucin-secreting goblet cells and enterocytes with a brushborder are observed. It is the most commonly seen IM type and mostly accompanies benign conditions such as ulcer-chronic gastritis.

**Type-2 IM:** It is known as incomplete or colonic type IM. It is typical with the presence of columnar epithelium showing varying degrees of differentiation. In this type of IM lacking from absorptive cells, mainly neutral and acid sialomucin-secreting goblet cells can be seen.

**Type-3 IM:** It is characterized by acid sulphomycin secreted by intermediate cells and it is most commonly seen IM type in surrounding stomach tissue in the presence of malignancy.

## DYSPLASIA

Dysplasia which is the penultimate stage of cancer and expresses a very important premalignant histopathological condition. Gastric dysplasia is larger than metaplasia histopathologically, it is easily distinguished with disorganized location and hyperchromatic nucleus. It can be divided into two types as low grade dysplasia (LGD) and high grade dysplasia (HGD) and these have a cumulative cancerous risk of 1-23% and 60-85%; respectively. Also, simultaneously invasive carcinoma foci are detected quite likely in HGD patients (6,11). Many classifications were made for making the definition of dysplasia, performing a follow-up and using a common language in terms of histopathologically. WHO classification recommended in 2010 has properties of combining Japan and western classifications and its use has been encouraged by international organizations like the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) (6,12,13). The cumulative risk of being permanent and transformation of LGD to HGD is between 20-50% and 1-10%; respectively. LGD generally disappear by regressing spontaneously with a rate of 40-75% at endoscopic and histopathological follow-ups (7). HGD is a more risky lesion. Therefore, it is recommended that lesions greater than >2 cm and with a morphology of compressed-flat (sessile) in endoscopic examination should be treated in an aggressive manner endoscopically (9, 10). Considering that 25% of all LDD lesions becoming invasive neoplasia within 1 year at endoscopic follow-up, it can be recommended that these lesions should be treated by performing at least endoscopic mucosal resection (8, 11,13).

## GUIDELINES RECOMMENDATIONS

Former guideline of MAPS I (Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach) pub-

lished in 2012 with joint studies of ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy), EHMSG (European Helicobacter and Microbiota Study Group), ESP (European Society of Pathology), and SPED (Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva) was revised and new guideline MAPS II was published in 2019. The recommendations of this revised new guideline were summarized below of this revised new guideline were summarized below and Figure 1; proposed management for patients with atrophic gastritis, gastric intestinal metaplasia, or gastric epithelial dysplasia (13).

## Definitions and prevention aims

1. Patients with chronic atrophic gastritis or intestinal metaplasia are at risk for gastric adenocarcinoma (high quality evidence)
2. Histologically confirmed intestinal metaplasia is the most reliable marker of atrophy in gastric mucosa (high quality evidence)
3. Patients with advanced stages of gastritis, that is atrophy and/or intestinal metaplasia affecting both antral and corpus mucosa, should be identified as they are considered to be at higher risk for gastric adenocarcinoma (moderate quality evidence, strong recommendation)
4. High grade dysplasia and invasive carcinoma should be regarded as the outcomes to be prevented when patients with chronic atrophic gastritis or intestinal metaplasia are managed (moderate quality evidence, strong recommendation)
5. Patients with an endoscopically visible lesion harboring low or high grade dysplasia or carcinoma should undergo staging and treatment (high quality evidence, strong recommendation) Diagnosis and staging
6. High definition endoscopy with chromoendoscopy (CE) is better than high definition white-light endoscopy alone for the diagnosis of gastric precancerous conditions and early neoplastic lesions (high quality evidence)
7. Whenever available and after proper training, virtual CE, with or without magnification, should be used for the diagnosis of gastric precancerous conditions, by guiding biopsy for staging atrophic and metaplastic changes and by helping to target neoplastic lesions (moderate quality evidence, strong recommendation)
8. For adequate staging of gastric precancerous conditions, a firsttime diagnostic upper gastrointestinal endoscopy should include gastric biopsies both for Helicobacter pylori infection diagnosis and for identification of advanced stages of atrophic gastritis (moderate quality evidence, strong recommendation)
9. Biopsies of at least two topographic sites (from both the antrum and the corpus, at the lesser and greater curvature of each) should be taken and clearly labelled in two separate vials. Additional biopsies of visible neoplastic suspicious lesions should be taken (moderate quality evidence, strong recommendation)
10. Systems for histopathological staging (e. g. Operative Link on Gastritis Assessment [OLGA] and Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia [OLGIM] assessment) can be used to identify patients with advanced stages of gastritis. If these systems are used to stratify patients, additional biopsy of the incisura should be considered (moderate quality evidence, weak recommendation)
11. Low pepsinogen I serum levels or/and low pepsinogen I/II ratio identify patients with advanced stages of atrophic gastritis and endoscopy is recommended for these patients, particularly if H. pylori serology is negative (moderate quality evidence, strong recommendation)
12. Even though diverse studies assessed age, gender, and H. pylori virulence factors, as well as host genetic variations, no clinical recommendations regarding diagnosis and surveillance can be made for targeted management based on these factors (low quality evidence, weak recommendation) Surveillance

## Surveillance

13. In patients with dysplasia in the absence of an endoscopically defined lesion immediate high quality endoscopic reassessment with CE (virtual or dye-based) is recommended. If no lesion is detected in this high quality endoscopy, biopsies for staging of gastritis (if not previously done) and endoscopic surveillance within 6 months (if high grade dysplasia) to 12 months (if low grade dysplasia) are recommended (low quality evidence, strong recommendation)
14. For patients with mild to moderate atrophy restricted to the antrum there is no evidence to recommend sur-

veillance (moderate quality evidence, strong recommendation)

15. Patients with IM at a single location have a higher risk of gastric cancer. However, this increased risk does not justify surveillance in most cases, particularly if a high quality endoscopy with biopsies has excluded advanced stages of atrophic gastritis (moderate quality evidence, strong recommendation)
16. In patients with IM at a single location but with a family history of gastric cancer, or with incomplete IM, or with persistent H. pylori gastritis, endoscopic surveillance with chromoendoscopy and guided biopsies in 3 years' time may be considered (low quality evidence, weak recommendation)
17. Patients with advanced stages of atrophic gastritis (severe atrophic changes or intestinal metaplasia in both antrum and corpus, OLGA/OLGIM III/IV) should be followed up with a high quality endoscopy every 3 years (low quality evidence, strong recommendation)
18. Patients with advanced stages of atrophic gastritis and with a family history of gastric cancer may benefit from a more intensive follow-up (e. g. every 1 – 2 years after diagnosis) (low quality evidence, weak recommendation)
19. Patients with autoimmune gastritis may benefit from endoscopic follow-up every 3 – 5 years (low quality evidence, weak recommendation)

## Therapy

20. H. pylori eradication heals nonatrophic chronic gastritis, may lead to regression of atrophic gastritis, and reduces the risk of gastric cancer in patients with nonatrophic and atrophic gastritis, and, therefore, it is recommended in patients with these conditions (high quality evidence, strong recommendation)
21. In patients with established IM, H. pylori eradication does not appear to significantly reduce the risk of gastric cancer, at least in the short term, but reduces inflammation and atrophy and, therefore, it should be considered (low quality evidence, weak recommendation)
22. H. pylori eradication is recommended for patients with gastric neoplasia after endoscopic therapy (high quality evidence, strong recommendation)
23. Even though cyclo-oxygenase (COX)-1 or COX-2 inhibitors may slow progression of gastric precancerous conditions, they cannot be recommended specifically for this purpose (low quality evidence, weak recommendation)
24. Low dose daily aspirin may be considered for prevention of various cancers, including gastric cancer, in selected patients (moderate quality evidence, weak recommendation) Cost-effectiveness

## Cost-effectiveness

25. In intermediate to high risk regions, identification and surveillance of patients with precancerous gastric conditions is costeffective (moderate quality evidence)

**Figure 1:** Proposed management for patients with atrophic gastritis, gastric intestinal metaplasia, or gastric epithelial dysplasia.

## REFERENCES

1. H. Murat ÇAYCI ve arkadaşları. Mide kanseri deneyimlerimiz: Tanı ve tedavide geç mi kalıyoruz? Our stomach cancer experiences: is there any retardation in diagnosis or treatment? Akademik gastroenteroloji dergisi 2017; 16(1)
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136:E359-86.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, et Al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90.
4. Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective. Clin Endosc 2014;47:478-89.
5. Yüksel BC, Uçar NS, Yıldız Y, et al. Mide kanserinde standart D2 diseksiyona karşı D1 diseksiyonun mortalite ve morbidite çalışması. Ulus Cerrahi Derg 2009;25:87-91.
6. Özgür Harmancı, Murat Korkmaz. Premalign Mide Lezyonları, Güncel Gastroenteroloji 18/1. 2014
7. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. Gastroenterol Clin North Am

# KONUŞMA METİNLERİ

2013;42:261-84.

8. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;114:1169-79.
9. Goldenring JR, Nam KT, Wang TC, et al. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia: Time for reevaluation of metaplasias and the origins of gastric cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2207-10.
10. Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, et al. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. *Gut* 1985;26:1319-26.
11. Rugge M, Farinati F, Baffa R, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology* 1994;107:1288-96.
12. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012;44:74-94.
13. Pimentel-Nunes Pedro et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *MAPS II, Endoscopy* 2019;51.



# KONUŞMA METİNLERİ

## TREATMENT IN NEUROENDOCRINE TUMORS

İREM BİLGETEKİN

ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are a heterogeneous group of tumors derived from neuroendocrine system cells. Although they can originate from any place in the body, they primarily involve lungs and gastroenteropancreatic tract (1). In many patients, they display less aggressive behavior than other solid tumors. Neuroendocrine cells are cells with a neural-endocrine phenotype and produce peptide hormones.

World Health Organization (WHO) and (Europe Neuroendocrine tumor group) ENETS defined tumor behavior with pathological classification in gastroenteropancreatic tumors (GEPNETs) (2,3). Well differentiated neuroendocrine neoplasms are known as neuroendocrine tumor (NET) while poorly differentiated neuroendocrine neoplasms are known as neuroendocrine carcinoma.

**Table 1.** Europe Neuroendocrine Tumor Group and World Health Organization Neuroendocrine Neoplasm Terminology and Classification

Differentiation	Grade	Mitotic Count (per 10 HPF)	Ki 67 index (%)	Classical	ENETS/WHO
Well differentiated	Low grade (G1)	<2 mitosis	< % 3	Carcinoid, islet cell pancreatic (neuro) endocrine tumor	Neuroendocrine tumor, G1
	Intermediate grade (G2)	2-20 mitosis	% 3-20	Carcinoid, atypical carcinoid*, islet cell, pancreatic (neuro) endocrine tumor	Neuroendocrine tumor, G2
Poorly differentiated	High grade (G3)	>20 mitosis	> % 20	Small cell neuroendocrine	Neuroendocrine carcinoma, G3, small cell
				Large cell neuroendocrine	Neuroendocrine carcinoma, G3, large cell

ENETS: - European Neuroendocrine Tumor Society

### TREATMENT OPTIONS

In the treatment of neuroendocrine tumors, selection treatment approach depends upon diagnosis of tumor localization, grade and staging, the presence of secretory effect, status of metastasis, comorbidities and patient preference.

# KONUŞMA METİNLERİ

## **Surgery**

In cases in early period, the most important treatment option is surgical intervention, if possible. It can also be carried out in advanced cases for palliative purposes (4). Most tumors are resectable and even in the presence of lymph node metastasis, long term recurrence free survival is possible. In preoperative period, if lymph node metastasis has occurred, octreotide or lanreotide may be used (5).

In such tumors, debulking may be carried out with the aim of cytoreduction. Palliative metastasectomy increases quality of life. In functional tumors with hormone release, surgery decreases hormone production as well.

Pancreatic neuroendocrine tumors frequently metastasise to liver. In limited metastasis, surgical excision of both the primary tumor and liver metastasis should be considered. In neuroendocrine tumors, with liver metastasis, in addition to surgical resection, chemoembolization, and radioablation are local treatment options (6).

## **Observation**

Observation may be adequate in slowly growing diseases. In a few studies, low grade pancreatic neuroendocrine tumors discovered incidentally and smaller than <1 cm may be safely followed (7).

Observation may also be considered in selected asymptomatic, low tumor burden, stable or unresectable patients. Octreotide or lanreotide treatment may also be considered. But, in progressive disease with disease burden, octreotide or lanreotide treatment should be initiated.

## **Somatostatin Analogs**

Well differentiated NETs (approximately 80%) occur more commonly and express somatostatin receptor subtype 2 (SSTR-2) on their surface. Somatostatin signaling inhibits secretory and proliferative activity by exerting effect on IGF-1/PI3K/mTOR2 pathway. Octreotide decreases severe diarrhea and flushing episodes in approximately in 64% to 89% of patients with carcinoid syndrome by  $\geq 50\%$  (8).

Somatostatin analogs, octreotide or lanreotide may be used for symptom control. In addition, these agents are also used in patients without hormone release but with involvement in somatostatin scintigraphy

Octreotide provides symptom control and in prospective placebo controlled PROMID study carried out with 85 patients with low grade midgut neuroendocrine tumors; 30 mg im. monthly long acting octreotide treatment exerted antitumor activity with delay in tumor progression and improvement in general survival (9). While TTP (time to progression) was 14.3 months in octreotide arm, it was 6 months in placebo arm ( $p < 0.001$ ). Interferon  $\alpha$  with its tumorostatic effect was tried to be combined with octreotide in advanced stage carcinoid and it was established that combination did not yield PFS (progression free survival) advantage compared to single octreotide (10). In cases with carcinoid syndrome refractory to somatostatin analogs, a phase 3 study was carried out with telotristat etiprate targeting tryptophan hydroxylase, which is the target enzyme in serotonin synthesis, and this agent was demonstrated to decrease intestinal movements by 35% compared to placebo  $17\%$  ( $p < 0.001$ ) (11).

Lanreotide, another long acting somatostatin analog, was compared with placebo in CLARINET study. Overall 204 patients with pancreas, midgut, hindgut or unknown origin neuroendocrine tumors which are well and moderately differentiated with Ki 67 under  $20\%$  were included in the study. Progression free survival (PFS) could not be reached in 120 mg monthly lanreotide arm while in placebo arm PFS was 18 months ( $p < 0.001$ ). 2 year PFS rates were respectively 65.1% and 33.0%. There was no difference in OS (12).

## **Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT)**

Radioactive labelled Somatostatin Analogs SSAs ( peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) turned out to be an effective treatment option in patients with SSTR expressing tumors. As radioactive labeled SSA target SSTRs, tumoral SSTR expression and SSTR imaging are required.

In phase 3 NETTER-1 study on somatostatin receptor positive midgut neuroendocrine tumors,  $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-oc}$

# KONUŞMA METİNLERİ

treotate and 30 mg every 28 days octreotide combination was compared with single octreotide 60 mg every 28 days (13). In treatment arm, after  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 200 mCi administration four times with 8 week intervals and treatment was continued with standart octreotide. In control groups, high dose 60 mg. octreotide LAR was administered every four weeks. In combination arm, median PFS could not be reached, while in single octreotide arm, PFS was 8.4 months ( $p < 0.0001$ ). Objective response rate (ORR) was 18% with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE and 3% with high dose octreotide ( $p < .0004$ ). For overall survival (OS), longer period of follow up was required and in interim analysis, HR was 0.4 ( $p = .004$ ) for OS. Grade 3 and 4 neutropenia rates were 1% and 2% respectively. In primary analysis, nephrotoxicity was not encountered. The rates of grade 1 -2 nausea and vomiting were higher, which may be attributed to aminoacids used for renal protection. 1 or 2 more cycles can be administered in patients who progress 12 months later. Salvage PRRT may be used since median TTP is 17 months (14). Although maximum tolerable dose is not clearly known, total cumulative dose is considered to be approximately 1,600 mCi (8 cycles).

$^{177}\text{Lu}$ -dotatate treatment is a treatment option that can be employed in the treatment of advanced stage pancreatic neuroendocrine tumor for symptomatic disease and patients with higher tumor burden and positive somatostatin receptor scintigraphy.

## **Cytotoxic chemotherapy**

Cytotoxic chemotherapy is used in neuroendocrine carcinoma with aggressive clinical course, high grade and heavy tumor burden and /or in NETs with aggressive clinical course.

Among alkylating agents, streptozocin and temozolomide are agents with highest antitumoral activity in pancreatic neuroendocrine tumor (PNET).

Streptozocin doxorubicin combination obtained %69 overall response rate in a small randomized study (15). In a retrospective review from MD Anderson Cancer Center, 39% objective response rate was obtained with 5FU doxorubicin and streptozocin combination (16).

Capecitabine and temozolamide combination was evaluated as systemic chemotherapy in retrospective studies on non-carcinoid advanced stage pancreatic neuroendocrine tumors (17). Overall response rate was found to be 55%, with median PFS over 14 months.

In another study, 33% radiographic response was obtained with temozolomide and bevacizumab combination (18).

In a phase 2 study performed on metastatic PNET, everolimus and bevacizumab combination was compared with single everolimus and response rate was respectively 31% and 12% in combined and single arms ( $p:0.005$ ) (19).

In poorly differentiated neuroendocrine tumors, as in small cell lung cancer, treatment is cisplatin and etoposide. In metastatic disease with high grade aggressive biological behavior, response rates in first line treatment varies between 42% and 67%, with a median survival of 12-19 months (20). In disease progressing after cisplatin treatment, in second line treatment, the rate of response to temozolomide was found in NEC study to be 33% and median OS 22 months whether it is combined with capecitabine and bevacizumab (21). In second line treatment, topotecan may be recommended similar to small cell lung cancer.

## **Targeted Treatments**

It has been established that in advanced stage pancreatic neuroendocrine tumors, in the treatment of patients whose disease progresses under hormonal treatment, vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor sunitinib and mTOR inhibitor everolimus exert antitumor activity and improve PFS.

In the study performed with sunitinib, between March 2003 and November 2005 with the participation of eight centers, 41 patients with carcinoid tumor and 66 patients with pancreatic neuroendocrine tumor who can not undergo curative surgery were included in the study. Patients with carcinoid tumor may have all types of embryonic origins and in around 70% of patients with pancreatic neuroendocrine tumors, they are nonfunctional. Majority of patients

# KONUŞMA METİNLERİ

has undergone surgical intervention previously and around half has received systemic treatment. Patients on somatostatin analogs were allowed to continue their treatment. Patients who have used VEGF pathway inhibitors previously, who have brain metastasis, and history of cardiac arrhythmia and those who have experienced myocardial infarct and cerebrovascular event within the previous 12 months were excluded from the study. Sunitinib 50 mg/day is used for four weeks every six weeks and then interrupted for two weeks. Treatment was continued until progression of disease or occurrence of intolerable side effects. Median duration of treatment was 7.2 months (0.9-19.4 months) and median duration of follow up was 13.4 months. Overall rate of objective response was 16.7% in patients diagnosed with pancreatic tumor and 2.4% in those with carcinoid tumor and in large majority of patients (for pancreatic NET 68.2% and for carcinoid tumor 82.9%), stable response was obtained according to RECIST criteria. In both groups, in about half of the patients, (pancreatic NET % 62.1; carcinoid tumor % 43.9), tumor reduction at various degrees was observed. Time to progression and one year survival rate were 10.2 months, %83.4 and 7.7 months, % 81.1 respectively in carcinoid and pancreatic tumor. Overall survival was 25.3 months in carcinoid tumors, while it could not be reached in pancreatic NET. In conclusion, sunitinib had objective response rates in pancreatic NETs, while its antitumor effect was not clearly demonstrated in carcinoid tumor (22).

In a phase 3 multicenter study on sunitinib, 169 patients with advanced stage progressive pancreatic neuroendocrine tumors (PNET), were randomized into sunitinib (37.5 mg/day) and placebo arms. PFS was 11.4 months in sunitinib arm; while it was 5.5 months in placebo arm ( $P < 0.001$ ). It was also established that sunitinib decreased the rate of mortality (23). The side effects of sunitinib are hypertension, proteinuria, other nephrotoxicities, arterial thromboembolism, left ventricular dysfunction, clinical cardiac failure, thyroid dysfunction, bleeding, myelosuppression, hand-foot skin reaction, weight loss, hepatotoxicity and muscular loss (24).

There is a point that requires care regarding sunitinib treatment. Antidiabetic effect of multiple targeted tyrosine kinase inhibitors has been reported, although its mechanism has not been completely explained (25). In the literature, life threatening cases of hypoglycemia occurring during NET treatment with sunitinib have been reported. In patients with functional or nonfunctional NET, following sunitinib treatment, hyperinsulinemia and severe hypoglycemia has occurred (26). Care should be exercised for this side effect.

Sunitinib may be a treatment option in unresectable, advanced stage or metastatic, progressive, well differentiated pancreatic NET.

In RADIANT-2 study, which is a randomized phase 2 study, with 429 advanced stage NET patients with previous history of carcinoid syndrome, patients were divided into two arms: i.e. 10 mg/daily everolimus + 30 mg octreotide LAR monthly arm and placebo + 30 mg octreotide LAR monthly arm. Primarily midgut NET cases were included. Though median PFS was longer in everolimus arm (16.4 months versus 11.3 months), the difference was not statistically significant. There was a heterogeneous patient groups. Based upon this study, it was observed that addition of octreotide LAR to everolimus had synergistic anti proliferative effect. In lung NETs, according to RADIANT-2, everolimus + octreotide LAR was found to be effective (27).

Likewise, in RADIANT-3 study, which was a placebo controlled multicenter phase 3 study carried out with 410 patients having advanced stage low-intermediate grade pancreatic neuroendocrine tumors, in everolimus 10 mg/day oral arm, median PFS was 11.0 months, whilst it was 4.6 months in placebo arm ( $p < 0.001$ ) (28). In subgroup analysis, the contribution of everolimus to PFS was independent of previous or concurrent somatostatin analog treatment, or previous chemotherapy (29). Median OS was 44.0 months and 37.7 months respectively for everolimus and placebo arms ( $p: 0.3$ ) (30). As there was high rate of cross over in the study, in spite of 6.3 months of difference with clinical significance, statistical significance could not be reached. Adverse events associated with everolimus are stomatitis, rash, diarrhea, hyperglycemia, infection and rarely pneumonitis (28).

In RADIANT-4 study which was a phase 3 study comparing everolimus with placebo in advanced stage well differentiated nonfunctional lung and gastrointestinal neuroendocrine tumors, in everolimus arm, PFS was 11.0 months while it was 3.9 months in placebo arm ( $p < 0.001$ ) (31). In interim analysis, the benefit of everolimus in OS was also

# KONUŞMA METİNLERİ

shown( $p:0.037$ ). This study demonstrated the effect of everolimus in well differentiated neuroendocrine tumors irrespective of tumor origin.

Sorafenib and everolimus combination is effective in NET treatment due to potential synergistic effect of VEGF and mTOR inhibition. In a phase 1 study, sorafenib was combined with everolimus and maximally tolerable dose was established, which was everolimus 10 mg and sorafenib 200mg/twice/daily. In 62% of patients tumor reduction at various degrees was observed. There was partial response in 1 patient, stable response in 13 patients and progress in 3 patients (32).

In a phase 2 study on GEPNET's, antitumor efficacy and safety of pazopanib was investigated. It was a single center, nonrandomized, open label study and 37 patients diagnosed with GEPNET, were administered pazopanib at the dose of 800mg/day and as primary endpoint, objective response rate, and as secondary endpoint PFS and OS was evaluated. In 37 metastatic GEPNET patients included in the study between April 2010 and February 2012, objective response rate was found to be 18.9% and the rate of disease control 75.7% (33).

In NET treatment, irrespective of previous treatments, tyrosine kinase inhibitor treatment may be used in combination with somatostatin analogs or on its own with its tolerable and manageable side effect profile.

There are ongoing studies investigating the effect of targeted agent combinations in treatment. Although there are many studies, due to lack of prospective data sequential treatment is not known. Future studies should include sequential treatment of different active drugs. There are two current multicenter study which are in progress. SECTOR (NCT02246127) is a prospective randomized open label study on advanced stage progressive PNETs, in which, following chemotherapy (fluorouracil and streptozocin) everolimus vs. fluorouracil and streptozocin treatment were compared. COMPETE (NCT03049189) study is a prospective randomized open label study investigating the efficacy and safety of everolimus vs. PRRT ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC) in advanced stage progressive SSTR positive GEPNETs. These clinical studies will help to determine how sequential treatment should be carried out.

## REFERENCES

1. Nitya Raj, MD, Nicola Fazio, MD, PhD, and Jonathan Strosberg, MD, Biology and Systemic Treatment of Advanced Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors; ASCO Education Book, Haziran 2018
2. Joleen M. Hubbard, MD, Axel Grothey MD, Pancreatic Endocrine Tumors and Neuroendocrine Tumors, Including Carcinoids; ASCO –Self Evaluation Program
3. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J. Clin Oncol.*2011;29:034-943. PMID:21263089
4. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35.825 cases in United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-72
5. Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Concensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15:966-973.
6. Kvols LK. Revisiting C.G.Moertel's land of small tumors. *J Clin Oncol.*2008;26:5005-5007. PMID:18838695.
7. Lee LC, Grant CS, Salomao DR, et al. Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors(PNETs): a role for nonoperative management. *Surgery* 2012;152:965-974.
8. Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol.* 2006; 17: 1733-1742.
9. Rinke A, Muller HH, Shade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metaastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J. Clin Oncol* 2009;27:4656-4663. PMID:19704057.
10. Yao JC, Guthrie K, Moran C, et al. SWOG S0518: Phase III prospective randomized comparison of depot octreotide plus interferon alpha-2b versus depot octreotide plus bevacizumab(NSC#704865) in advanced, poor prognosis carcinoid patients (NCT00569127). *J Clin Oncol.*2015;33(suppl, absr 4004).

# KONUŞMA METİNLERİ

11. Wermer P. Genetics aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med.* 1954;16:363-371. PMID:13138607.
12. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014;371:224-233. PMID:25014687.
13. Strosberg JR, Wolin E, Chasen B, et al. <sup>177</sup>-Lu-Dotatate significantly progression-free survival in patients with midgut neuroendocrine tumours: results of the phase III NETTER-1 trial. *Eur J Cancer.* 2015;S710 (suppl;abstr 6LBA).
14. Van Essen M, Krenning EP, Kam BL, et al. Salvage therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2010;51:383-390.
15. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-523
16. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004;22:4762-4771.
17. Fine RL, Gulati AP, Krantz BA, et al. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71:663-670. PMID:23370660.
18. Chan JA, Stuart K, Earle CC, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2012;30:2963-2968.
19. Kulke MH, Niedzwiecki D, Foster NR, et al. Randomized phase II study of everolimus (E) versus everolimus plus bevacizumab (E+B) in patients (Pts) with locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNET), CALGB 80701 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33 (suppl;abstr 4005).
20. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, and Rubin J (1991). Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 68, 227-232.
21. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, Busch C, and Oberg K (2011). Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 11, 4617-4622.
22. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:3403-3410
23. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364:501-513. PMID:21306237.
24. Jennifer Ang Chan MD, MPH Matthew Kulke, MD Thomas E Clancy, MD Metastatic well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: Systemic therapy options to control tumor growth and symptoms of hormone hypersecretion. (<http://www.uptodate.com>) December 2018 .
25. Mokhtari D, Welsh N. Potential utility of small tyrosine kinase inhibitors in the treatment of diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2010;118:241-7.
26. Ohn JH, Kim YG, Lee SH, et al. Transformation of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine carcinoma cells into insulin producing cells after treatment with sunitinib. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2013 Jun;28(2):149-52.
27. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peters M, Horsch D, Winkler RE, Klimovsky J, Lebowitz D, Jehl V, and Wolin EM, et al (2011). Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT 2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 378, 2005-2012.
28. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364:514-523. PMID:23106238.
29. Lombard Bohas C, Yao JC, Hobday T, et al. Impact of prior chemotherapy use on the efficacy of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a subgroup analysis of the phase III RADIANT-3 trial. *Pancreas* 2015;44:181-189
30. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, et al. Everolimus (EVE) for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET): final overall survival (OS) results of a randomized, double-blind, placebo controlled,

# KONUŞMA METİNLERİ

multicenter phase III trial (RADIANT-3).Ann Oncol.2014;25:iv394.

31. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus in advanced nonfunctional neuroendocrine tumors (NET) of lung or gastrointestinal (GI) origin: efficacy and safety results from the placebo-controlled, double blind, multicenter, phase 3 RADIANT-4 study. Eur J Cancer.2015; (Suppl):S709 (5LBA).416.
32. Chan JA1, Mayer RJ, Jackson N, et al. Phase I study of sorafenib in combination with everolimus (RAD001) in patients with advanced neuroendocrine tumors. Send to Cancer Chemother Pharmacol. 2013 May;71(5):1241-6.
33. Ahn HK1, Choi JY, Kim KM, et al. Phase II study of pazopanib monotherapy in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Br J Cancer. 2013 Sep 17;109(6):1414-9.

# KONUŞMA METİNLERİ

## IMMUNE RELATED ADVERSE EVENTS

### FATMA BUĞDAYCI BAŞAL

ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ , TIBBİ ONKOLOJİ

#### INTRODUCTION

Immunotherapy activates the patient's immune system against the disease and has recently been the source of cancer treatment. There are different interactions between immune system cells and cancer cells, which detect genetic and cellular abnormalities. Immune cells screen, recognize and respond to foreign pathogens and abnormal cells within the body to be successful for elimination tumor cells. When the immune system is unable to completely eliminate the tumor, it causes to tumor growth and progression of cancer (1,2).

Immune check point blockade increases antitumor immunity by blockade of immunity down regulators. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) expanded dramatically as cancer treatment comprise lung, head and neck, bladder, kidney, gastric, ovarian, liver cancers, also melanoma, Hodgkin lymphoma, Merckel cell carcinoma and tumors deficient in DNA mismatch repair mechanisms (3). Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) and programmed cell death 1 (PD-1) or its ligand, immune cell tolerance ligand 1 (PD-L1), are responsible for immune tolerance (4). CTLA4 blockade leads to proliferation and increasing of many effective T cells (5). Blockade of PD-1/PD-L1 interaction can lead to reactivation of T cell proliferation (6). CTLA-4 inhibits the immune response at the proximal stage in T cell activation; PD-1 is generally believed to inhibit T cells in later steps and in peripheral tissues (4,7).

Increasing the effectiveness of the immune system can cause inflammatory side effects, these are called immune related adverse events(ir-AEs) (4). Despite important clinical benefits, checkpoint inhibition is associated with a unique spectrum of side effects include dermatologic, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and other less common inflammatory events (8,9). Although any organ system may be affected, it is most commonly affected by the gastrointestinal tract, endocrine glands, skin, and liver, and less frequently by the central nervous system and the cardiovascular, pulmonary, musculoskeletal and hematological systems. The exact pathophysiology underlying immune-related adverse events is unknown. However, immune check points are known to play an important role in immunological homeostasis (4).

#### DERMATOLOGIC AND MUCOSAL TOXICITY

Dermatologic toxicity is the most common immune-related adverse event (irAE) associated with checkpoint inhibitors (3). Typical physical examination findings consist of a reticular, maculopapular, faintly erythematous rash on the trunk or extremities (10). Vitiligo is also seen commonly. Oral mucositis and/or complaints of dry mouth appear to be more frequent with PD-1 receptor checkpoint inhibitors than with CTLA-4 blockade (11). Most checkpoint inhibitor rashes can be treated with topical corticosteroid creams. Severe rashes (grade 3/4) should be managed with oral corticosteroids, and treatment with checkpoint blockade should be held as per established management algorithms (12)

#### GASTROINTESTINAL TOXICITIES

Diarrhea/Colitis: Diarrhea is a common clinical complaint in patients undergoing treatment with checkpoint-blocking antibodies that presents approximately six weeks into treatment, which is later than dermatologic toxicity (13). Diarrhea/colitis appears to be less frequent with PD-1 blockade than with CTLA-4 blockade (11). Colonoscopy may



# KONUŞMA METİNLERİ

be helpful if grade 2 symptoms or greater occur or in situations where the diagnosis is unclear. Mild (grade 1-2) symptoms can be managed symptomatically with lopermid and oral atropin. For patients with severe or life-threatening enterocolitis treatment with checkpoint inhibitors should be permanently discontinued (3).

## HEPATOTOXICITY

Elevations in serum levels of the hepatic enzymes, aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) can be seen with both CTLA-4 and PD-1 blockade. Among patients that develop liver-related toxicities, the most common time of onset is 8 to 12 weeks after initiation of treatment, although early or delayed events may also be seen (14). Radiographic findings are not typically seen in patients with abnormal liver function tests. However, computed tomography (CT) scan may show mild hepatomegaly, periportal edema, or periportal lymphadenopathy (15). Treatment with the checkpoint inhibitor should be withheld when grade 2 adverse event occurred. Treatment should be permanently discontinued when grade 3 or greater hepatic toxicity occurred (3).

## PNEUMONITIS

Pneumonitis is an uncommon but potentially severe or fatal complication of treatment with checkpoint inhibitor immunotherapy (16). Drug-induced pneumonitis is a diagnosis of exclusion, and alternative diagnoses, including infection and malignancy, need to be excluded. There were no characteristic radiographic or pathologic features that were associated with pneumonitis due to checkpoint inhibitor immunotherapy. Pulmonary toxicity may also manifest as a radiation recall pneumonitis limited to previously irradiated areas of the lung. This phenomenon can occur when treatment is initiated years after radiation therapy. (17). For asymptomatic, grade 1 pneumonitis, the recommendation is to withhold drug for two to four weeks with close follow-up. Patients with grade 2 or higher pneumonitis should have their drug withheld and be treated using corticosteroids with close follow-up (3).

## ENDOCRINOPATHIES

Inflammation of the pituitary, thyroid, or adrenal glands as a result of checkpoint blockade often presents with nonspecific symptoms such as nausea, headache, fatigue, and vision changes (4).

Hypothyroidism/hyperthyroidism; distinguishing primary thyroid disorders from secondary hypothyroidism (typically a result of hypophysitis) is critical to a thorough differential diagnosis. Management of primary hypothyroidism typically involves replacement with thyroid hormone and endocrinology consultation. Management of primary hypothyroidism typically involves replacement with thyroid hormone and endocrinology consultation. Persistent primary hyperthyroidism is significantly less frequent than hypothyroidism and should be treated similarly to primary hyperthyroidism (3,4).

Hypophysitis, typically, hypophysitis is manifested by clinical symptoms of fatigue and headache. The diagnosis is established by low levels of the hormones produced by the pituitary. The diagnosis of hypophysitis is also supported radiographically by enhancement and swelling of the pituitary gland (18-19)

The most critical endocrinopathy is adrenal insufficiency, which can cause dehydration, hypotension, and electrolyte imbalances (hyperkalemia, hyponatremia) and constitutes an emergency. Adrenal insufficiency is rare and has been reported in 0.7 percent of patients treated in randomized clinical trials (20).

## SYSTEMIC ADVERS EVENTS

Fatigue is among the most common side effects seen, with an estimated overall frequency of 16 to 24 percent for the anti-PD-1 and anti-PD-L1 agents and approximately 40 percent in those treated with ipilimumab (8,21).

Myositis can also be seen with checkpoint inhibition immunotherapy and is occasionally severe/fatal. Patients who have significant myositis should be evaluated for myocarditis since these syndromes occasionally manifest together.

Infusion-related reactions; Mild infusion-related side effects have been reported in up to 25 percent of patients treated with anti-PD-1 or anti-PD-L1 agents. The reported incidence of severe or life-threatening infusion-related reactions has been less than 2 percent (3).

# KONUŞMA METİNLERİ

## REFERENCES

1. Dunn GP1, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002 Nov;3(11):991-8.
2. Finn OJ1. A Believer's Overview of Cancer Immunosurveillance and Immunotherapy. *J Immunol*. 2018 Jan 15;200(2):385-391. doi: 10.4049/jimmunol.1701302.
3. Brahmer JR1, Lacchetti C1, Schneider BJ1, Atkins MB1, Brassil KJ1, Caterino JM1 Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 10;36(17):1714-1768. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385. Epub 2018 Feb 14.
4. Postow MA1, Sidlow R1, Hellmann MD1. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):158-168. doi: 10.1056/NEJMra1703481.
5. Buchbinder EI1, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016 Feb;39(1):98-106
6. Chen DS1, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res*. 2012 Dec 15;18(24):6580-7
7. Boussiotis VA1. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1767-1778.
8. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26:2375.
9. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27:559.
10. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:161.
11. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; 32:1020.
12. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostMarketDrugsafetyInformationforPatientsandProviders/UCM249435>
13. Weber JS, Dummer R, de Pril V, et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer* 2013; 119:1675.
14. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012; 30:2691.
15. Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, et al. Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drugs* 2013; 31:1071.
16. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest* 2017; 152:271.
17. Shibaki R, Akamatsu H, Fujimoto M, et al. Nivolumab induced radiation recall pneumonitis after two years of radiotherapy. *Ann Oncol* 2017; 28:1404.
18. Blansfield JA, Beck KE, Tran K, et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockage can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. *J Immunother* 2005; 28:593.
19. Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Fleseriu M. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary* 2010; 13:29.
20. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4:173.
21. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711.

# KONUŞMA METİNLERİ

## HORMONOTHERAPY OPTIONS IN METASTATIC PROSTAT CANCER TREATMENT

AYŞE DEMİRCİ

SAKARYA ÜNİVERSİTY TEACHİNG AND RESEARCH HOSPİTAL, SAKARYA, TURKEY

### Introduction

Prostate cancer is the most common cancer in men worldwide. Prostate cancer is seen in 11% of men and this rate increasing with age (1).

Here we present hormone therapy in metastatic prostate cancer. Firstly we should define what the meaning of castration resistance is. Patients who have progressed while using androgen deprivation therapy are characterized as castration resistant prostate cancer (CRPC). Progression is refer to increase in serum prostate-specific antigen [PSA] or new metastases or progression of existing metastases. In some clinical trials, a serum PSA greater than 2 ng/mL and rising over one month, although others initiate a discussion of treatment modification with the patient as soon as the PSA has risen twofold. Patients whose progression has been proven while using androgen deprivation treatment (ADT) are considered to be castration resistant, but still is continued with ADT. Because when luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) analogue is stopped, testosterone increase and disease progression are faced. (2).

Androgen deprivation therapy (ADT) is the gold standard in metastatic prostate cancer patients (3). ADT for castration-naive metastatic prostate cancer consists of orchiectomy, LHRH agonists (goserelin, histrelin, leuprolide, triptorelin) alone, LHRH agonists plus first generation antiandrogen (nilutamide, flutamide, bicalutamide), LHRH antagonist (degarelix). Secondary hormone therapy for metastatic CRPC consists of continue LHRH agonist or antagonist to maintain castrate serum levels of testosterone (<50 ng/dl) and adding of second generation antiandrogen (apalutamide, enzalutamide), androgen metabolism inhibitor (abiraterone with corticosteroid), first generation antiandrogens, ketoconazole with or without hydrocortisone, corticosteroids and DES or other estrogen. (4)

Here, we will discuss some of the most commonly used hormone therapy agents in metastatic prostate cancer into separate titles.

### LHRH agonists

LHRH analogs result in a medical orchiectomy in men and are used as a means of providing androgen ablation for hormone-naive and castration-resistant metastatic prostate cancer. Because the initial agonist activity of LHRH analogs can cause a tumor flare from temporarily increased androgen levels, concomitant use of the antiandrogen flutamide or bicalutamide has been used to prevent this effect (3)

The primary toxicities of LHRH analogs are secondary to the ablation of sex steroid concentrations and include hot flashes, sweating, and loss of libido. In men with advanced prostate cancer, an alternate strategy of intermittent LHRH administration may result in improved tolerability and quality of life. However, in men with newly diagnosed metastatic prostate cancer, intermittent ADT failed to demonstrate noninferiority compared to continuous ADT; thus, continuous LHRH administration remains the standard of care (5).

# KONUŞMA METİNLERİ

Currently, LHRH agonists used in the clinic are goserelin and leuprolide. Both of them are administered via intramuscular or deep subcutaneous the period of monthly, 3 months, 6 months or annually (6,7). Initial administration of these compounds results in stimulation of gonadotropin release. Prolonged administration has led to deep inhibition of the pituitary–gonadal axis. These drugs are administered intramuscularly or subcutaneously in a parenteral sustained-release microcapsule preparation (3).

Leuprolide is about 80-100 times potent and goserelin 100 times more potent than endogenous LHRH. It causes serum testosterone to decrease to castrate levels in men with prostate cancer within 3-4 weeks following the first administration after an initial sharp increase in LH and FSH. The mechanisms of action include pituitary desensitization after a decrease in the pituitary LHRH receptor binding sites (6). The parenteral bioavailability of subcutaneously injected leuprolide is 94%. The primary route of clearance of both goserelin and leuprolid is urinary excretion (3).

## LHRH antagonists

Abarelix (in 2003) and degarelix (in 2008) respectively are the first GNRH antagonists approved by the FDA (8). Unlike GNRH agonists, they do not initially have a flare effect. The most common side effects were hot flashes and pain at the injection site. It is unknown if degarelix will have a similar chronic side effect profile known to be associated with long-term LHRH analog use. (3)

## First generation antiandrogens

**Flutamide :** It is used in combination with LHRH agonists either in initial therapy or in patients not responding to androgen ablation. Flutamide acts as an androgen receptor antagonist, no intrinsic steroidal activity. Binding prevents dihydrotestosterone binding and subsequent translocation of the androgen–receptor complex into the nuclei. It is applied 250 mg orally 3 times a day. The most common side effect of flutamide is diarrhea. its use without androgen blockage can make gynecomastia which can be tender. Also rarely can be hepatotoxic. (9)

**Bicalutamide:** Bicalutamide has been shown to have a binding affinity of four times greater in the rat prostate than the binding of 2-hydroxyflutamide to the androgen receptor (10). Bicalutamide is another nonsteroidal antiandrogen that has been approved by the FDA for use in the United States. The recommended dose is one 50-mg tablet per day. One randomized study reported that bicalutamide was more effective than flutamide (11). Bicalutamide is relatively well tolerated and has a lower incidence of diarrhea than flutamide.

**Nilutamide:** Nilutamide represents the third variation of an antiandrogen available for use in patients with prostate cancer. The observation of unique toxicities, night blindness, and pulmonary toxicity has limited its use.(3)

## Second generation antiandrogens

**Enzalutamide:** Enzalutamide, an androgen-receptor (AR) inhibitor, has been associated with improved overall survival in men with metastatic prostate cancer. Enzalutamide is a diarylthiohydantoin compound that binds AR with an affinity that is several-fold greater than the primary generation antiandrogens. This class of novel AR inhibitor also disturbs the nuclear translocation of AR and impairs DNA binding to androgen response elements and the recruitment of coactivators (12). The dose of enzalutamide is 160 mg once daily orally, and its major active metabolite is N-desmethyl enzalutamide. (13). Side effects of enzalutamide include hot flashes, fatigue, diarrhea, and rarely, seizures. Development of resistance after initial response has been observed to enzalutamide with the development of AR variants (14).

The FDA approved enzalutamide on August 31, 2012, for treatment of men with metastatic CRPC who received prior docetaxel chemotherapy, based on the results of a randomized, phase 3, placebo controlled trial called AFFIRM (15,16). Enzalutamide significantly prolonged the survival of men with metastatic castration-resistant prostate cancer after chemotherapy. The median overall survival was 18.4 months in the enzalutamide group versus 13.6 months in the placebo group (hazard ratio for death in the enzalutamide group, 0.63; P<0.001).

# KONUŞMA METİNLERİ

In the predocetaxel setting PREVAIL study compared placebo and enzalutamide in metastatic prostate cancer patients (17). Enzalutamide significantly decreased the risk of radiographic progression and death and delayed the initiation of chemotherapy in men with metastatic prostate cancer. The study was stopped after a planned interim analysis, conducted when 540 deaths had been reported, showed a benefit of the active treatment. The rate of radiographic progression-free survival at 12 months was 65% among patients treated with enzalutamide, as compared with 14% among patients receiving placebo (81% risk reduction; hazard ratio in the enzalutamide group, 0.19;  $P < 0.001$ ) (17). It has been shown in some other studies that enzalutamide is superior and more effective than bicalutamide. (18,19)

There are 2 studies showing the efficacy of enzalutamide use in castration naive prostate cancer patients (20,21). In an open-label, randomized, phase 3 trial, was assigned patients to receive testosterone suppression plus either open-label enzalutamide or a standard nonsteroidal antiandrogen therapy (standard-care group). Kaplan-Meier estimates of overall survival at 3 years were 80% (based on 94 events) in the enzalutamide group and 72% (based on 130 events) in the standard-care group. Better results with enzalutamide were also seen in PSA progression-free survival (174 and 333 events, respectively; hazard ratio, 0.39;  $P < 0.001$ ) and in clinical progression-free survival (167 and 320 events, respectively; hazard ratio, 0.40;  $P < 0.001$ ). Enzalutamide was associated with significantly longer progression-free and overall survival than standard care in men with metastatic, hormone-sensitive prostate cancer receiving testosterone suppression. The enzalutamide group had a higher incidence of seizures and other toxic effects, especially among those treated with early docetaxel (20)

ARCHES (ClinicalTrials.gov identifier: [NCT02677896](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02677896)) is a multinational, double-blind, phase III trial, 1,150 men with mHSPC were randomly assigned 1:1 to enzalutamide (160 mg/day) or placebo, plus androgen deprivation therapy (ADT), stratified by disease volume and prior docetaxel chemotherapy (21). The primary end point was radiographic progression-free survival. the risk of radiographic progression or death was significantly reduced with enzalutamide plus ADT versus placebo plus ADT (hazard ratio, 0.39;  $P < .001$ ; median not reached v 19.0 months). Similar significant improvements in radiographic progression-free survival were reported in prespecified subgroups on the basis of disease volume and prior docetaxel therapy. Enzalutamide plus ADT significantly reduced the risk of prostate-specific antigen progression, initiation of new antineoplastic therapy, first symptomatic skeletal event, castration resistance, and reduced risk of pain progression. Enzalutamide with ADT significantly reduced the risk of metastatic progression or death over time versus placebo plus ADT in men with mHSPC, including those with low-volume disease and/or prior docetaxel, with a safety analysis that seems consistent with the safety profile of enzalutamide in previous clinical trials in castration-resistant prostate cancer. (21)

**Apalutamide:** Apalutamide (ARN-509) is an inhibitor of the ligand-binding domain of the androgen receptor more potent than current inhibitors of the AR. In early clinical studies, apalutamide was well tolerated (22). In a double-blind, phase 3 trial, patients with metastatic, castration-sensitive prostate cancer were randomly assigned to receive apalutamide (240 mg per day) or placebo, added to ADT (23). A total of 525 patients were assigned to receive apalutamide plus ADT and 527 to receive placebo plus ADT. At the first interim analysis, with a median of 22.7 months of follow-up, the percentage of patients with radiographic progression-free survival at 24 months was 68.2% in the apalutamide group and 47.5% in the placebo group (hazard ratio for radiographic progression or death, 0.48;  $P < 0.001$ ). Overall survival at 24 months was also greater with apalutamide than with placebo (82.4% in the apalutamide group vs. 73.5% in the placebo group; hazard ratio for death, 0.67;  $P = 0.005$ ). In this trial involving patients with metastatic, castration-sensitive prostate cancer, overall survival and radiographic progression-free survival were significantly longer with the addition of apalutamide to ADT than with placebo plus ADT, and the side-effect profile did not differ substantially between the two groups (23).

**Darolutamide:** Darolutamide (ODM-201) is another high-affinity AR antagonist being evaluated in phase III trials (24). Darolutamide retains the ability to inhibit AR splice variants and may have fewer drug-drug interactions (3). In a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial involving men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and a prostate-specific antigen doubling time of 10 months or less. Patients were randomly

# KONUŞMA METİNLERİ

assigned in a 2:1 ratio to receive darolutamide (600 mg [two 300-mg tablets] twice daily) or placebo while continuing androgen-deprivation therapy. Among men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer, metastasis-free survival was significantly longer with darolutamide than with placebo. In total, 1509 patients underwent randomization (955 to the darolutamide group and 554 to the placebo group). In the planned primary analysis, which was performed after 437 primary end-point events had occurred, the median metastasis-free survival was 40.4 months with darolutamide, as compared with 18.4 months with placebo (hazard ratio for metastasis or death in the darolutamide group, 0.41; 95% confidence interval, 0.34 to 0.50;  $P < 0.001$ ). Darolutamide was also associated with benefits with regard to all secondary end points, including overall survival, time to pain progression, time to cytotoxic chemotherapy, and time to a symptomatic skeletal event (25).

## Androgen metabolism inhibitors

**Ketoconazole and Abiraterone asetat:** Cytochrom P17 (CYP17), a key enzyme in androgen and estrogen synthesis, was targeted using ketoconazole, which is a weak, reversible, and nonspecific inhibitor of CYP17, resulting in modest antitumor activity of short durability (3). Abiraterone acetate, a selective, irreversible inhibitor of CYP17 that is 20 times more potent than ketoconazole, prolonged overall survival in castration resistant prostate cancer (26). Abiraterone acetate is a 3-pyridyl steroid pregnenolone derived compound available as an oral prodrug. Its main toxicity is mineralocorticoid excess (including hypokalemia, hypertension, and fluid overload) because continuous CYP17 blockade raises adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels that increase upstream levels of CYP17, including corticosterone and deoxycorticosterone (27). These adverse effects can be lessened by the coadministration of steroids.

In April 2011 FDA approved abiraterone in combination with low dose prednisone for the treatment of CRPC in the postdocetaxel setting. In a randomized, phase 3, placebo controlled trial (COU-AA-301) has been shown abiraterone acetate prolonged overall survival among patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who previously received chemotherapy. In interim analysis, after a median follow-up of 12.8 months, overall survival was longer in the abiraterone acetate-prednisone group than in the placebo-prednisone group (14.8 months vs. 10.9 months; hazard ratio, 0.65;  $P < 0.001$ ) (26). In the final analysis of the 1195 eligible patients, 797 were randomly assigned to receive abiraterone acetate plus prednisone (abiraterone group) and 398 to receive placebo plus prednisone (placebo group). At median follow-up of 20.2 months, median overall survival for the abiraterone group was longer than in the placebo group (15.8 months vs 11.2 months HR: 0.74;  $p < 0.0001$ ). Median time to PSA progression (8.5 months, in the abiraterone group vs 6.6 months, in the placebo group; HR 0.63;  $p < 0.0001$ ), median radiologic progression-free survival (5.6 months vs 3.6 months, HR:0.66;  $p < 0.0001$ ), and proportion of patients who had a PSA response [235 [29.5%] of 797 patients vs 22 [5.5%] of 398;  $p < 0.0001$ ) were all improved in the abiraterone group compared with the placebo group. This final analysis confirmed that abiraterone acetate significantly prolongs overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have progressed after docetaxel treatment (28).

On December 10, 2012, FDA approval in the predocetaxel setting occurred and was based on randomized phase 3 COU-AA-302 trial (29). At a median follow-up of 49.2 months, 741 (96%) of the prespecified 773 death events for the final analysis had been observed: 354 (65%) of 546 patients in the abiraterone acetate group and 387 (71%) of 542 in the placebo group. 238 (44%) patients initially receiving prednisone alone subsequently received abiraterone acetate plus prednisone as crossover per protocol (93 patients) or as subsequent therapy (145 patients). Overall, 365 (67%) patients in the abiraterone acetate group and 435 (80%) in the placebo group received subsequent treatment with one or more approved agents. Median overall survival was significantly longer in the abiraterone acetate group than in the placebo group (34.7 months vs 30.3 months; HR 0.81;  $p = 0.0033$ ). The most common grade 3-4 adverse events of special interest were cardiac disorders (41 [8%] of 542 patients in the abiraterone acetate group vs 20 [4%] of 540 patients in the placebo group), increased alanine aminotransferase (32 [6%] vs four [ $< 1\%$ ]), and hypertension (25 [5%] vs 17 [3%]). In this randomized phase 3 trial with a median follow-up of more than 4 years, treatment with abiraterone acetate prolonged overall survival compared with prednisone alone by a margin that

# KONUŞMA METİNLERİ

was both clinically and statistically significant. These results further support the favourable safety profile of abiraterone acetate in patients with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer (29)

In February 2018, FDA approved abiraterone in combination prednisone for the treatment of metastatic castration-naive prostate cancer. In LATITUDE phase 3 trial, investigators randomly assigned 1199 patients to receive either androgen-deprivation therapy plus abiraterone acetate (1000 mg daily, given once daily as four 250-mg tablets) plus prednisone (5 mg daily) (the abiraterone group) or androgen-deprivation therapy plus dual placebos (the placebo group). After a median follow-up of 30.4 months at a planned interim analysis (after 406 patients had died), the median overall survival was significantly longer in the abiraterone group than in the placebo group (not reached vs. 34.7 months) (HR for death, 0.62;  $P < 0.001$ ). The median length of radiographic progression-free survival was 33.0 months in the abiraterone group and 14.8 months in the placebo group (HR for disease progression or death, 0.47;  $P < 0.001$ ). The addition of abiraterone acetate and prednisone to androgen-deprivation therapy significantly increased overall survival and radiographic progression-free survival in men with newly diagnosed, metastatic, castration-sensitive prostate cancer (30).

In STAMPEDE trial, patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive ADT alone or ADT plus abiraterone acetate (1000 mg daily) and prednisolone (5 mg daily) (combination therapy) (31). Local radiotherapy was mandated for patients with node-negative, nonmetastatic disease and encouraged for those with positive nodes. For patients with nonmetastatic disease with no radiotherapy planned and for patients with metastatic disease, treatment continued until radiologic, clinical, or prostate-specific antigen (PSA) progression; otherwise, treatment was to continue for 2 years or until any type of progression, whichever came first. There were 184 deaths in the combination group as compared with 262 in the ADT-alone group (hazard ratio, 0.63; 95% confidence interval [CI], 0.52 to 0.76;  $P < 0.001$ ). There were 248 treatment-failure events in the combination group as compared with 535 in the ADT-alone group (hazard ratio, 0.29;  $P < 0.001$ ). As a result of this study among men with locally advanced or metastatic prostate cancer, ADT plus abiraterone and prednisolone was associated with significantly higher rates of overall and failure-free survival than ADT alone (31).

## **Dietilstilbestrol (DES)**

DES results chemical castration in many men. Side effects are mostly related to gynecomastia and cardiovascular system. As the dose increases, the side effects increase. The mechanism of action of DES is not fully understood (32).

## **Transdermal Estradiol**

Current hormonal therapies for prostate cancer are associated with significant morbidities, including symptoms of andropause and osteoporosis. Oral estrogens prevented many of these problems but were abandoned due to cardiovascular toxicity attributed to hepatic effect. In contrast, parenteral estrogens prevent first pass hepatic metabolism and substantially reduce cardiovascular risk, and long-term transdermal estradiol therapy is believed to be cardioprotective. Parenteral oestrogen could be a potential alternative to LHRH in management of prostate cancer if efficacy is confirmed. In the ongoing PATCH study, LHRH agonists were compared with transdermal estradiol in terms of efficacy, side effects and quality of life. It has been found to have nearly similar efficacy with less side effects and better quality of life results. However, gynecomastia was significantly higher in the transdermal estradiol arm (33,34).

## **References**

1. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (Accessed on June 12, 2018)
2. Virgo KS, Basch E, Loblaw DA, et al. Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naive, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol* 2017; :JCO2017728030.
3. De vita, Hellman and Rosenbergs, *Cancer Principles and Practice Oncology* 11th edition 2019 Wolters Cluwer.
4. NCCN Clinical practice guidelines in oncology, Prostate Cancer, [Version 4.2019-August 19, 2019. NCCN.org].
5. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate can-

# KONUŞMA METİNLERİ

- cer. *N Engl J Med* 2013;368(14):1314–1325.
6. Plosker GL, Brogden RN. Leuprorelin. A review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic cancer, endometriosis and other sex hormone-related disorders. *Drugs* 1994;48(6):930–967. 67.
  7. Brogden RN, Faulds D. Goserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in prostate cancer. *Drugs Aging* 1995;6(4):324–343.
  8. Steinberg M. Degarelix: a gonadotropin-releasing hormone antagonist for the management of prostate cancer. *Clin Ther* 2009;31(Pt 2):2312–2331
  9. Brogden RN, Chrisp P. Flutamide: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in advanced prostatic cancer. *Drugs Aging* 1991;1(2):104–115.
  10. Cockshott ID. Bicalutamide: clinical pharmacokinetics and metabolism. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(13):855–878
  11. Schellhammer P, Sharifi R, Block N, et al. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate cancer. Casodex Combination Study Group. *Urology* 1995;45(5):745–752
  12. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009;324(5928):787–790.
  13. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. *Lancet* 2010;375(9724):1437–1446.
  14. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371(11):1028–1038.
  15. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. (AFFIRM Investigators) Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187–97. Epub 2012 Aug 15.
  16. Fizazi K, Scher HI, Miller K et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1147–56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70303-1. Epub 2014 Aug 4.
  17. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. (PREVAIL Investigators.) Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):424–33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095. Epub 2014 Jun
  18. Shore ND, Chowdhury S, Villers A et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):153–163. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00518-5. Epub 2016 Jan 14.
  19. Penson DF, Armstrong AJ, Conception R et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial., *J Clin Oncol*. 2016 Jun 20;34(18):2098–106. doi: 10.1200/JCO.2015.64.9285. Epub 2016 Jan 25.
  20. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al. (ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group.) Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2):121–131. doi: 10.1056/NEJMoa1903835. Epub 2019 Jun 2.
  21. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Jul 22;JCO1900799. doi: 10.1200/JCO.19.00799. [Epub ahead of print]
  22. Rathkopf DE, Antonarakis ES, Shore ND, et al. Safety and antitumor activity of apalutamide (ARN-509) in metastatic castration-resistant prostate cancer with and without prior abiraterone acetate and prednisone. *Clin Cancer Res* 2017;23(14):3544–3551.
  23. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. (TITAN Investigators). Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 4;381(1):13–24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307. Epub 2019 May 31
  24. Fizazi K, Massard C, Bono P, et al. Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose-escalation and randomised phase 2 dose expansion trial. *Lancet Oncol* 2014;15(9):975–985.



# KONUŞMA METİNLERİ

25. Fizazi K1, Shore N1, Tammela TL et al. (ARAMIS Investigators) Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Mar 28;380(13):1235-1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671. Epub 2019 Feb 14.
26. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005.
27. Goldberg T, Berrios-Colon E. Abiraterone (Zytiga), a novel agent for the management of castration-resistant prostate cancer. *P T* 2013;38(1):23-26.
28. Fizazi K1, Scher HI, Molina A et al. (COU-AA-301 Investigators) Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):983-92. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0. Epub 2012 Sep 18.
29. Ryan CJ1, Smith MR2, Fizazi K3, et al. (COU-AA-302 Investigators) Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):152-60. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7. Epub 2015 Jan 16.
30. Fizazi K1, Tran N1, Fein L1, et al. (LATITUDE Investigators.) Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):352-360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174. Epub 2017 Jun 4.
31. James ND1, de Bono JS1, Spears MR1, et al. (STAMPEDE Investigators) Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):338-351. doi: 10.1056/NEJMoa1702900. Epub 2017 Jun 3.
32. Turo R1, Smolski M, Esler R et al. Diethylstilboestrol for the treatment of prostate cancer: past, present and future. *Scand J Urol.* 2014 Feb;48(1):4-14. doi: 10.3109/21681805.2013.861508. Epub 2013 Nov 21.
33. Langle RE1, Cafferty FH, Alhasso AA, et al. Cardiovascular outcomes in patients with locally advanced and metastatic prostate cancer treated with luteinising-hormone-releasing-hormone agonists or transdermal oestrogen: the randomised, phase 2 MRC PATCH trial (PR09). *Lancet Oncol.* 2013 Apr;14(4):306-16. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70025-1. Epub 2013 Mar 4.
34. Gilbert DC1, Duong T1, Kynaston HG2, et al. Quality-of-life outcomes from the Prostate Adenocarcinoma: TransCutaneous Hormones (PATCH) trial evaluating luteinising hormone-releasing hormone agonists versus transdermal oestradiol for androgen suppression in advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2017 May;119(5):667-675. doi: 10.1111/bju.13687. Epub 2016 Nov 12.

# KONUŞMA METİNLERİ

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GYNECOMASTIA

### GÖNÜL VARAN KOÇ

DEPARTMENT OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES,  
ANKARA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL, ANKARA, TURKEY.

**Introduction:** Gynecomastia is defined as a unilateral or bilateral benign proliferation of the breast glandular tissue more than 0.5 cm from the nipple in the form of a concentric rubbery mass in men. Pseudogynecomastia (lipomastia) is called if there is only an increase in adipose tissue without glandular proliferation. Pseudogynecomastia is often associated with obesity and further research is not necessary.

**Etiopathogenesis:** Gynecomastia can be seen physiologically in infancy, puberty and older age or pathologically due to drugs or disorders such as androgen deficiency or insensitivity, testicular tumors, hyperthyroidism, chronic kidney and liver disease. Approximately 40 percent of cases of gynecomastia are due to persistent pubertal gynecomastia or medications and 25 percent are idiopathic. Decrease in androgen production, androgen receptor blockage / resistance, free testosterone reduction due to increased sex hormone binding globulin (SHBG), elevation of relative free estrogen /free testosterone ratio, increase in estrogen production or estrogen conversion in peripheral tissue, estrogen-like effect or increased estrogen sensitivity may play role in the etiopathogenesis. In early stage of gynecomastia (first six months after onset), there is extensive ductal epithelial hyperplasia, and proliferation of periductal inflammatory cells, periductal edema, and is associated with pain and/or tenderness. In late stage after 12 or more months, there is stromal fibrosis, pain and tenderness are uncommon because of disappearance of the inflammatory reaction. Thus, medical therapy will not result in significant regression in the late fibrotic stage.

Infantile gynecomastia is usually regress in 2-3 weeks. Pubertal gynecomastia is seen in the frequency of 4-69%. It develops at 10-12 years, peaks at 13-14 years, approximately 80 percent regress between 6 months and 2 years, while 20 percent persists into adulthood. Gynecomastia can be seen in 24-65% of middle-aged (50-80 years old). With aging, increasing in adipose tissue and estradiol, low free testosterone, increased SHBG and LH levels, and frequent drug use cause gynecomastia. Some Drugs (Table 1), oils of plant origin, such as tea tree oil and lavender oil, environmental agents with estrogenic or antiandrogenic properties can lead to gynecomastia. Testes tumors, hepatoblastoma, large cell lung carcinomas, gastric, renal cell carcinomas leading to ectopic HCG production; Feminizing adrenocortical tumors are mortal pathologies where gynecomastia can be seen.

**Table 1.** Drugs associated with gynecomastia

<b>Antiandrogens/inhibitors of androgen synthesis</b>	Cyproterone acetate, flutamis, bicalutamide, finasterid, dutasterid
<b>Antibiotics</b>	Etionamide, isoniazid, ketokonazole, metronidazole
<b>Antiulcer drugs</b>	Cimetidine, ranitidine, omeprazole
<b>Cancer chemotherapeutic drugs</b>	Alkylating agents, methotrexate, vinca alkaloids, combination
<b>Cardiovascular drugs</b>	ACE inhibitors, amiodaron, calcium channel blockers, digitoxin
<b>Drug abuse</b>	Alcohol, amphetamines, heroin, marijuana, methadone
<b>Hormones</b>	Androgens, anabolic steroids, chronic gonadotropin, estrogen
<b>Psychoactive drugs</b>	Diazem, haloperidol, phenothiazines, tricyclic antidepressant
<b>Other</b>	Auranofin, diethylpropion, domperidon, etretinate, highly active theophylline

# KONUŞMA METİNLERİ

**Clinical Features:** In contrast to adolescents which commonly experience painful, tender gynecomastia, most men are asymptomatic. The examination is performed by placing the thumb and forefinger on each side of the breast and slowly brings them together. In true gynecomastia, a ridge of glandular tissue (a rubbery-to-firm disk of tissue, often mobile, centrally located, usually bilateral, and tender to palpation in its early course) is felt in the nipple-areolar complex. In pseudogynecomastia, the fingers will not meet any resistance and discrete mass until they reach the nipple.

**Diagnosis:** In most patients, careful history and physical examination (including breast and genital examination) together with some diagnostic tests are enough to determine the cause of gynecomastia. Drugs, dietary supplements and herbal products that cause gynecomastia should be carefully questioned. The patient should be asked about symptoms and signs of liver and kidney disease, as well as overt hyperthyroidism and hypogonadism. Mass in the abdomen may suggest adrenal carcinoma, changes in testicular size and structure may suggest neoplasia.

**Imaging features:** Breast ultrasonography or mammography is not routinely recommended unless there is concern for possible breast cancer.

**Biochemical testing** — Diagnostic tests for asymptomatic gynecomastia in a patient without underlying pathologic conditions, such as hypogonadism, testicular tumors, hyperthyroidism have a low yield. Measurement of a morning serum total testosterone concentration in older men is suggested. If it is low, then it should be repeated at least once, and free or bioavailable testosterone, follicle-stimulating hormone (FSH), and luteinizing hormone (LH) levels should be evaluated. If the gynecomastia is of **recent onset**, is **painful or tender**, or is **greater than 5 cm** unless the cause is clearly apparent., then serum concentrations of human chorionic gonadotropin (HCG), FSH, LH, testosterone, and estradiol should be measured. An elevated HCG plus a suppressed LH concentration suggest a testicular or extragonadal germ cell tumor. A high serum estradiol plus a suppressed LH concentration should prompt further evaluation for a testicular tumor (Leydig or Sertoli cell) or adrenal tumor. A mild elevation of serum estradiol and a normal LH is unlikely to be related to a tumor.

**Differential Diagnosis:** Gynecomastia should be distinguished from pseudo gynecomastia and breast tumors. In breast carcinomas, usually unilateral, eccentric, hard, painless, fixed mass with skin dimpling, nipple discharge and axillary lymphadenopathy may occur. Neurofibroma, lymphangioma, hematoma, lipoma, dermoid cyst are benign lesions that cause breast mass. Breast ultrasonography, mammography and biopsy if necessary, should be performed.

**Treatment:** According to its etiology, duration, severity, and the presence or absence of tenderness, observation only, medical treatment, surgical treatment or radiotherapy (RT) is preferred.

**Observation only:** In juvenile and pubertal gynecomastia, only observation is usually enough. Patients with recent-onset gynecomastia should be seen at three-month intervals to determine if the gynecomastia is resolving spontaneously. In men with gynecomastia due to an underlying treatable disorder such as hypogonadism or hyperthyroidism, treatment of the underlying disorder should be planned first.

**Medical Treatment:** This treatment may be effective in the early and active phase (first 6 months) but does not provide benefit in the late fibrotic phase (after 12 months). In pubertal gynecomastia if it is larger than 4 cm diameter or there is pain, tenderness and embarrassment that interfere with the patient's normal daily activities, medical treatment can be given. In the case of drug-induced gynecomastia, if gynecomastia, pain and tenderness do not regress within 3 months after cessation of drug, medical treatment may be given. If discontinuation of the drug is not possible, it may be considered to prefer the drug with less gynecomastia effect or to give medical treatment.

**Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs):** Tamoxifen and Raloxifen are from this group. None are approved for the treatment of gynecomastia. Tamoxifen is used 20 mg/day or 10 mg 2x1. It is effective in early and active phase of gynecomastia. partial regression usually occurs in %80 of it, pain and tenderness are reduced.

# KONUŞMA METİNLERİ

Rarely epigastric complaints, very rare deep vein thrombosis may occur.

**Aromatase inhibitors:** They block estrogen synthesis. In clinical studies, the expected benefit could not be seen and the SERMs were found to be more effective.

**Androgens:** Effective in hypogonadism and not suitable for use in eugonadal males. Aromatization can lead to an increase in gynecomastia due to increased estrogen. Dihydrotestosterone may be preferred due to lack of aromatization.

**Surgery:** There has been an increase in the incidence of surgery in recent years. Surgical therapy should be considered in men whose gynecomastia does not regress spontaneously, is causing considerable discomfort or psychological distress, or the fibrotic stage has been reached. Men with moderate (6 to 11 cm in diameter) to severe gynecomastia (>11 cm) are unlikely to undergo spontaneous regression. In order to prevent recurrence in pubertal gynecomastia, surgery should be planned when the testes are adult size and the puberty is completed. Glandular tissue excision with periareolar incision, liposuction if adipose tissue excess and skin excision if necessary, is performed. Complications of surgery include nipple irregularity, hematoma, seroma and numbness of the nipple.

**Gynecomastia treatment in male patients with prostate cancer:** Gynecomastia due to antiandrogen use causes serious difficulties in this patient group. In metaanalysis, tamoxifen 20 mg/g was most effective but have more side effects, however in another metaanalysis RT was found to be more effective. In those at risk of thromboembolism, RT or surgery may be preferred instead of tamoxifen. Tamoxifen should be started with antiandrogen and given during treatment and daily treatment should be preferred.

## References

1. Braunstein GD. Clinical practice. Gynecomastia. N Engl J Med 2007; 357:1229.
2. Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. Mayo Clin Proc 2009; 84:1010.
3. American Society of Plastic Surgeons 2017. <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2017/cosmetic-procedures-men-2017.pdf> .
4. Uptodate 2019. [http://www.uptodate.com/management of gynecomastia](http://www.uptodate.com/management%20of%20gynecomastia).
5. Di Lorenzo G, Perdonà S, De Placido S, et al. Gynecomastia and breast pain induced by adjuvant therapy with bicalutamide after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: the role of tamoxifen and radiotherapy. J Urol 2005; 174:2197.

# KONUŞMA METİNLERİ

## IRON DEFICIENCY ANEMIA (IDA) AND ITS TREATMENT

TOLGA DOĞAN

SBÜ GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI SERVİSİ

For individuals over 15 years of age, WHO defines anemia as hemoglobin (Hb) value as  $< 13$  g/dl in males and  $< 12$  g/dl in non-pregnant and  $< 11$  g/dl in pregnant females. More than 30% of the world population is anemic and half of these are caused by iron deficiency. Thus prevention and treatment of iron deficiency constitute an important public health problem especially in females. Anemia should be evaluated as a clinical symptom like fever or a laboratory finding like sedimentation. Although anemia patients are common in the society, ignoring or not making adequate examinations are important problems. Required examinations for distinctive diagnosis and etiology should be done based on certain logic. Because treatments applied without making reason-oriented examinations (such as iron, B12, blood transfusion) would be inadequate.

Iron deficiency anemia should be treated regardless of the presence of symptoms. Because distant organ damage/ ischemia and anemia progression risk is present unless the underlying cause is found and iron stores are filled. While some iron deficiency anemia patients are symptomatic, some others may be asymptomatic. There may not be any complaints due to compensation especially in chronic anemia. Anemia may have many symptoms such as fatigue, weakness, paleness, tachycardia, exercise intolerance, exhaustion, hair loss, headache, pica and koilonychia in adults. Similar symptoms can also be observed in individuals who have iron deficiency but no anemia yet.

Causes of iron deficiency are decreased iron intake through diet, increased iron need, decrease in iron absorption and blood loss. While the cause of iron deficiency is generally blood loss in developed countries as intake through diet is satisfactory, inadequate intake constitutes the most common cause in developing countries.

Some characteristics to be considered in anamnesis in iron deficiency anemia diagnosis:

- Diet
- Pica story
- Aspirin and NSAIDs: should be cut in case of weak clinical indication or another treatment should be considered
- Familial IDA story: hereditary malabsorption of iron, telangiectasis, homeostasis disorder and thalassemia should especially be questioned.
- Blood donation story

### Laboratory characteristics:

Microcytosis and hypochromia are sensitive demonstrators for IDA if there is no chronic disease, B12 vitamin and folate deficiency. Microcytosis and hypochromia are also seen in many hemoglobinopathies. In addition to hypochromia and microcytosis, anisocytosis and poikilocytosis can also be seen in peripheral smear. Serum demonstrators of iron deficiency are low ferritin, low iron, increased total iron binding capacity, increased erythrocyte protoporphyrin and increased transferrin binding receptors. Serum ferritin is the parameter which shows the iron store best. Serum ferritin is the laboratory test which decreases first and recovers last with treatment. Limit value for diagnosis was determined as 12-15 mg/l if there is no comorbid disease. If there is any comorbid disease, the limit value is  $< 50$  mg/l.

Especially chronic disease anemia and thalassemia minor should be considered for distinctive diagnosis.

# KONUŞMA METİNLERİ

## TREATMENT PRINCIPLES

1. First, the cause for IDA should be known.
2. Main aims of treatment;
  - To normalize Hb level and erythrocyte indexes and to restore iron stores.
  - Individual treatments should be applied according to the underlying disease.

## TREATMENT AND OBSERVANCE

Oral or intravenous (iv) iron product preference in IDA treatment depends on the oral preparation tolerability of the patient and also the intensity of anemia, its cost and the reachability of different iron replacements. As they are efficient, easily accessible, cheap and safe, oral iron preparations are generally the first choice.

1. Oral iron treatment: It can be given as iron sulphate, iron fumarate and iron gluconate. In addition to the studies claiming that there is no efficiency difference among the preparations, there are also studies showing that ferrous (Fe+2) forms are more efficient compared to ferric polysaccharide iron complex (Fe+3) forms. There is no consensus on this subject.
  - Daily dose for adults is generally 180 mg elementary iron. Treating doses may change between 100-200 mg depending on the severity of the symptoms, ferritin level, patient age and gastrointestinal side effects.
  - Oral iron preparations may cause nausea, vomiting, indigestion, constipation, diarrhea or dark colored stool. To decrease these side effects, starting iron preparation with a low dose and increasing the dose in 4-5 days or giving it with food can be considered.
  - Oral iron preparations should ideally be taken on empty stomach (fasting or 1-2 hours after eating). Because gastric acid released when fasting contributes to the binding of iron to aminoacids, sugars and vitamin C. This binding prevents the transformation of iron into ferric hydroxide (waste) in proximal duodenum and lets its passage to distal duodenum and proximal jejunum. Here, transforming ferric reductase enzyme Fe+3 into Fe+2 on brush borders on enterocytes, it provides the entrance of iron into epithelium cells with the accompaniment of iron metal-transporter-1 (DMT-1).
  - While acidic juices or vitamin C increases absorption, other multivitamins, calcium and anti-acids decrease absorption.
  - Iron absorption may decrease due to different drugs. Thus, there should be minimum two hours between two drugs.
  - Enteric coated or continuous-release capsules with less gastrointestinal side effects shouldn't be preferred as they cause the releasing of iron only in the distal parts of the intestines and thus decreasing of absorption.
  - Anemia ends in 2-4 months if suitable iron doses are given and the underlying cause is remedied. Iron treatment should be continued for three months to fill iron stores after the hemoglobin is normalized.
2. Parenteral treatment: iv iron use indications according to iron deficiency anemia treatment guideline of Turkish Hematology Association are as follows:
  - Inaccordance or intolerance of the patient to oral iron treatment
  - Severity of anemia
  - Severe blood loss and continuing blood loss
  - Exacerbation of a gastrointestinal disease (such as ulcerative colitis)
  - Iron absorption disorder
  - Hemodialysis patients
  - Functional iron deficiency (cancer patient, autologous blood transfusion candidate, kidney patient taking erythropoietin treatment)
  - Total iron dose to be given (mg) = weight (kg) x Normal - patient hemoglobin difference x 2.4 + 500
  - While intravenous iron preparations have similar efficiencies in iron deficiency treatment, there are differences in cost and application durations. The total dose can be given by dividing into days or at once based on preparation preference.

# KONUŞMA METİNLERİ

- Ferric Carboximaltose: It is the newly developed first formula of iv iron preparations which can be applied at high dose and fast. Test dose is not required and it can be applied as 500 - 1000 mg for 15 minutes one day a week with the maximum dose of 20 mg/kg.
- Iron sucrose: It is given in multi infusions with the maximum dose of 10-15 ml. Generally with 10 ml infusions of 15 minutes, it is applied in five total doses. Not in all patients, but only for those with drug allergy story, test dose application is suggested.
- Systemic side effects of parenteral iron treatment: They can be hypotension, muscle cramps, diarrhea, urticaria, fever, nausea, vomiting, hypertension, chest pain and anaphylaxis in early period and lymphadenopathy, myalgia, arthralgia and fever in late period.
- But anaphylaxis which occurred with iron dextran and side effects which could end in death in the past are not seen in more improved preparations of today. In clinical practice, while giving any kind of iv iron treatment, starting with slow infusion and observing the patient for infusion reaction would be an appropriate approach.
- In a meta-analysis published in 2013, it was stated that iv iron treatment increased infection risk a little but didn't increase other severe side effect risks. Also a significant relation wasn't detected among iv iron and infection risk in many studies.

**Response to Iron Treatment:** In a few days after starting iron treatment, IDA patients start to feel good. The first laboratory finding, reticulocytosis, is detected 7-10 days in average after starting the treatment. In 1-2 weeks, hemoglobin value starts to increase slowly. It increases 2 gr/dl in average at the end of three weeks and returns to the normal levels after 6 to 8 weeks. Thus, control tests for iron metabolism are suggested to be done at least eight days after iron treatment is over. Patients receiving iv iron treatment should be re-evaluated 4-8 weeks after the treatment is started. Iron treatment should be continued until ferritin and transferrin saturation reaches normal levels. If iron treatment is irresponsive or inadequate, the following causes should be considered;

- Wrong diagnosis,
- Anemia caused by a complicated disease (chronic disease) or multiple causes,
- Non-compliance to treatment,
- Inappropriate way of treatment (dose or preparation),
- Iron absorption disorder,
- Bleeding which is continuing or not taken under control.

**Prophylactic Iron Treatment:** Iron deficiency occurrence risk is high in infants (especially premature ones), pregnant women, adolescents, women with hypermenorrhea and individuals regularly donating blood and prophylactic iron can be given to the cases in this group. Low dose iron maintenance can be given to IDA patients whose additional iron need continues after the anemia recovers and iron stores normalize following the treatment (menorrhagia, growing period).

**Iron Deficiency in Pregnancy:** Iron requirement increases in pregnancy, delivery and lactation periods.

15-30 mg elementary iron can be given daily to pregnant women without anemia. If necessary, intravenous iron can be given safely in the second and third trimesters.

Anemia should be defined as follows in pregnancy:

- 1. trimester- hemoglobin < 11g/dl
- 2. trimester- hemoglobin < 10.4 g/dl
- 3. trimester- hemoglobin < 11g/dl

As a result, iron deficiency anemia patients should be treated whether they are symptomatic or asymptomatic. The reason should be determined in iron deficiency treatment and then normalization of Hb level and erythrocyte indexes and restoring the iron stores should be aimed and individual treatments should be applied according to the underlying disease.

# KONUŞMA METİNLERİ

## REFERENCES :

1. Ünal S, Balcı YI, Toprak SK. Eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzu. Bölüm III Yetişkinde Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara; Türk Hematoloji Derneği 2011. p. 23-33.
2. Yıldız A, Albayrak M. Erişkinlerde Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi, Türkiye Klinikleri J InternMed 2017;2(2):106-12.
3. Auerbach M, Adamson JW. How wediagnoseandtreatirondeficiencyanemia. Am J Hematol 2016;91(1):31-8.
4. Wu TW, Tsai FP. Comparison of theTherapeuticEffectsand Side Effects of Oral IronSupplements in IronDeficiencyAnemia. DrugRes (Stuttg) 2016;66(5):257-61.
5. Dull RB, Davis E. Hemeironpolypeptideforthemanagement of anaemia of chronickidneydisease. J ClinPharm-Ther 2015;40(4):386-90.
6. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safetyandefficacy of intravenousirontherapy in reducingrequirementforallogeneicbloodtransfusion: systematicreviewand meta-analysis of randomisedclinicaltrials. BMJ 2013;347: f4822.
7. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. Thesafety of intravenousironpreparations: systematicreviewand meta-analysis. Mayo ClinProc 2015;90 (1):12-23.
8. Auerbach M, Ballard H. Clinicaluse of intravenousiron: administration, efficacy, and safety. HematologyAm-SocHematolEduc Program 2010;2010:338-47.
9. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementationcauses significant gastrointestinal side-effectsin adults: a systematic review andmeta-analysis. PLoS One 2015;10(2):0117383.



# KONUŞMA METİNLERİ

## HEREDITARY ANGIOEDEMA (HAE) AND ITS TREATMENT

ALİ SELÇUK

IMMUNOLOGY AND ALLERGIC DISEASES

HAE is a disease characterized with recurrent angioedema attacks in any part of the body such as respiratory system, skin and gastrointestinal system. There is a problem in C1 inhibitor level or function in the pathogenesis of the disease. HAE has an autosomal dominant inheritance and its approximate rate is 1/50.000. But the number of diagnosed patients in our country is much below this rate. Diagnosis can be delayed due to the low awareness of patients and doctors.

Patients have a familial story as the disease has 75% autosomal dominant heritance. It should be kept in mind that as the disease can also occur due to spontaneous mutations with a ratio of 25%, these patients may not have a familial story. Constituting the majority of the patients (80-85%), Type 1 occurs due to C1 inhibitor deficiency. While C1 inhibitor level is normal in Type 2 constituting 15% of the patients, this protein has a functional deficiency. Another type called Type 3 HAE has recently been reported.

Urticaria plates not coexisting with angioedema is an important rule in HAE patients. But a non-itching and unbulging red-coloured rash resembling erythema marginatum may occur on the skin in 25% of the patients. Angioedema presentation can occur both spontaneously or after physical and psychological traumas or surgical operations such as tooth extraction.

Prevalence and severity of the attacks may change depending on the patient. While attacks occur once a week in some patients, they may occur once in a year in some others. Although angioedema attacks may be observed anywhere on the body, they are observed on extremities, face, respiratory tract, gastrointestinal system and genital organs most commonly. Edema is painless and non-itching, nonpitting and recovers in 1-4 days. The severest level of the attack generally occurs in the first 24 hours and gradually decreases in the following days.

- Cutaneous findings: Skin edema is generally non-erythematous and is typically observed in extremities, face and genital organs. At the beginning, the attack is generally seen at a single area.
- Abdominal findings: Recurring abdominal pains are observed in 75-80% of the patients. Nausea, vomiting and diarrhea may also be seen in these patients who may refer to emergency services with recurrent stomachache complaints. A decrease in bowel sounds, sensitivity and defense can be detected in the examination. These attacks may sometimes cause obstruction in intestinal lumen. Almost 1/3 of HAE patients had unnecessary surgical operation.
- Laryngeal findings: The severest finding of HAE is larynx edema. More than 50% of HAE cases experience at least one larynx edema throughout their lives. Findings such as voice changes, stridor and respiratory problems are observed in larynx edema patients. In most of the cases, larynx edema occurs in hours and may cause death due to asphyxia.

As a result, HAE should be considered in patients who have angioedema and unexplainable stomachache complaints which are recurrent, non-itching, and irresponsive to antihistamines and lasting longer than 24 hours without urticaria and have similar clinical complaints in their families. In case of clinical suspicion, C4 as scanning test and C1 inhibitor level and function tests as diagnosis test should be demanded.

# KONUŞMA METİNLERİ

## TREATMENT

Antihistamines, steroids and adrenaline used for the treatment of other angioedemas are ineffective. Treatment approach can be grouped under three steps:

1. Acute attack (emergency) treatment
2. Long-term prophylaxis (androgens, antifibrinolytics, C1 inhibitor concentrate)
3. Short-term prophylaxis (androgens, C1 inhibitor concentrate)

**Acute attack (emergency) treatment:** Primary care drugs are as follows:

- C1 inhibitor concentrate acquired from plasma (Cinryze®, iv infusion, 500-1500 units)
- Kallikrein inhibitors (Ecallantide, subcutaneous, 30 mg)
- Bradykinin receptor antagonists (Icatibant, subcutaneous, 30 mg)

Intravenous fluid application, analgesics and anti-emetics can also be preferred in addition to these in symptomatic treatment. Necessary precautions should be taken for intubation in patient experiencing breathing difficulty.

Despite the prophylactic treatments applied to prevent the attacks, the time and findings of the attack cannot be predicted. The appropriate should be started as soon as possible in every patient admitted with an attack.

## DRUGS USED FOR TREATMENT

### C1 INHIBITOR

C1 inhibitor concentrates are used to replace C1 inhibitor enzyme which is quantitatively or qualitatively missing in case of a disease. They were produced as those acquired from plasma and as recombinant preparates. Preparates in this group were produced by different drug firms like Berinert®, Ceter®, Cinryze® and Ruconest®. A license was given by the Ministry of Health only to Cinryze® among these preparates in our country. The suggested dose is 20 units/kg for this product. It is generally used in 500-1500 unit dose. Plasma half-life is 36-48 hours and its clinic effect take place in 30-60 minutes. It is known that the application of C1 inhibitor concentrates in the early period of the attack and in adequate dose provides faster symptom recovery and decreases the severity of the attack. After the drug is brought to room temperature, it should be applied in slow intravenous infusion form. The biggest risk of treatment with C1 inhibitor concentrates is the transfer of the viruses and prions to the patient. Methods such as nanofiltration or pasteurization are used in the production phases of these drugs to prevent this condition. It is known that plasma sourced C1 inhibitor concentrates are generally safe and well tolerated by patients. Fever, headache, fatigue, local rash, fast infusion related anaphylactoid reactions and antibody formation against C1 inhibitor may be observed. No contagious viral infection or prion disease has been reported in patients using this drug until today. No autoantibody has been formed against recombinant human C1 inhibitor (rh C1 inhibitor, Ruconest). The biggest disadvantages of this drug acquired from transgenic rabbit milk compared to plasma sourced C1 inhibitor concentrates are being expensive and having short half-life duration (three hours).

### KALLIKREIN INHIBITORS

Kalbitor® with Ecallantide ingredient is a recombinant protein synthesized from yeast. Kallikrein plays role in the activation of Factor XII, formation of bradykinin from kininogen with high molecule weight and the transformation of plasminogen into plasmin. Effect mechanism of the drug is to prevent bradykinin formation by inhibiting kallikrein. It doesn't have infection risk as it is a synthetic preparate. Usage approval was given in USA in 2009. It has the advantage of subcutaneous application contrary to C1 inhibitor concentrates which should be applied intravenously. Recommended amount of use is 30 mg for adult patients. Plasma half life is 2-4 hours. It was reported that the recovery in symptoms started in the 30th minute after the drug is given, the significant effect occurred in 2 hours and complete symptom control occurred in 24 hours. Vomiting, diarrhea, fatigue and headache were the most commonly detected side effects in studies made with Ecallantide. 800 dose of ecallantide was applied in a total of 317 people in a study made and the anaphylaxis incidence was detected as 1.3%. Short half-life and causing allergic reactions in some patients are the most important disadvantages of the drug.

# KONUŞMA METİNLERİ

## RECEPTOR ANTAGONISTS OF BRADYKININ

Icatibant is a peptide molecule showing its effect by strongly and specifically blocking bradykinin 2 receptor. As it is a synthetic product like ecallantide inhibiting kininogen pathway, again there is no risk of infection. It was released with the name "Firazyr®" by Jerini/Shire firm in Europe. Usage approval was given in Europe in 2008. It was licensed as İcatin® in 2019 in Turkey. Being able to be kept at room temperature and ready for subcutaneous 30 mg injection are its most important advantages. It can be applied immediately by the patient in case of an attack. The suggested dose is 30 mg for adults and plasma half life is 2-4 hours. Since it has a short half life, it was reported in some studies that the attacks may get more severe and recur in patients taking single dose icatibant and thus dose-repetition or use with C1 inhibitor concentrate was recommended for the patients. Average clinical recovery duration for the symptoms after application was detected as 1-1.5 hours in these studies and the time passing until complete recovery of symptoms was 8-10 hours. In the same studies, the most common icatibant-related side effect was reported as local side effects such as pain in the injection area. In the final consensus report, application of second dose after six hours in patients for whom a single dose isn't enough was suggested. It is important as it is a drug which can be carried especially by patients who frequently have larynx edema.

## ANTIFIBRINOLYTICS

Drugs with antifibrinolytic effect inhibit plasmin formation from plasminogen. Although they are not FDA-approved, they can be used for the prophylaxis of the disease. Epsilon-aminocaproic acid and tranexamic acid can be alternatives especially for pregnant women, children and patients intolerating androgens. These drugs have side effects such as nausea, diarrhea, fatigue and thrombosis tendency. Increasing of antifibrinolytic dose is suggested in case of an acute attack. Their efficiency is less than androgens and they take effect faster than danazol.

## ANDROGENS

Attenuated androgens are especially used for long and short term prophylaxis. Although the effect mechanisms of these drugs are not completely known, it was reported that danazol which is the gonadotrophin inhibitor produced as an oral contraceptive has a recovering tendency for C1 inhibitor and C4 levels. Danazol and stanozolol among this group of drugs are FDA approved. The most important contraindications are pregnancy, lactation, breast and prostate cancer. The aim of treatment is to control the attacks. The sufficient dose should be evaluated for every patient in prophylaxis (Milano, Budapest criteria). Danazol which can be used in our country has important side effects such as weight gain, masculinisation, headache, libido changes, increase in hairing, hair loss, menstrual irregularities, hepatic adenoma, cholestatic jaundice, deterioration of lipid levels, polycythemia and hypertension. Low dose danazol prophylaxis is better tolerated especially by male patients. Total blood, total urine, biochemistry tests and USG are recommended in every 6-12 in these patients.

## FRESH FROZEN PLASMA

As it contains C1 inhibitor, fresh frozen plasma (FFP) can be used when other drugs used for the treatment of acute attacks cannot be found. There are two important reasons for FFP not being commonly used in acute attack treatments: The first is the belief that FFP can increase the severity of the attacks since it contains bradykinin substrates in addition to C1 inhibitor. The second is the possible infection risk. The suggested dose for FFP application is 10 mL/kg which is 1-2 units in average. Generally they take effect in 45-60 minutes in average.

## TREATMENTS EXPECTED TO ENTER ROUTINE USE

- Plasma kallikrein inhibitor which can be used orally (Avalstat) : OPUS-2 was a Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Subjects were administered avalstat 300 mg, avalstat 500 mg, or placebo orally 3 times per day for 12 weeks. Although this study did not demonstrate efficacy of avalstat in preventing angioedema attacks in C1-INH-HAE.
- Human monoclonal antibody inhibiting kallikrein (Lanadelumab) : Phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. Among patients with hereditary angioedema type I or II treatment with subcutaneous lanadelumab for 26weeks significantly reduced the attack rate compared with placebo. These findings support the use of lanadelumab as a prophylactic therapy for hereditary angioedema.

# KONUŞMA METİNLERİ

## **INEFFECTIVE TREATMENTS**

Adrenaline was used for attack treatment in the studies made but caused low and temporary effect. Thus it is not recommended instead of C1 inhibitor concentrate and other drugs. Antihistamines and corticosteroid are also known to be ineffective.

## **REFERENCES :**

1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*, 2018 Aug;73(8):1575-1596.
2. Akkor Gelincik A. The Management of Acute Attacks in Hereditary Angioedema. *Turkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics*. 2011;4(2):44-50.
3. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Middleton's Allergy: Principles and practice, 7th, Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (Eds), Mosby, St Louis, MO 2009. Vol 2, p.1063.
4. Bernstein JA, Qazi M. Ecallantide: its pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6(1): 29-39.
5. Cicardi M, Banerji A, Brancho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363(6):532-41.
6. Radonjic-Hoesli S., Hofmeier K.S., Micaletto S., et al. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54: 88-101.
7. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema : Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69:602.
8. Riedl MA, Aygören PE, et al. Evaluation of avoralstat, an oral kallikrein inhibitor, in a Phase 3 hereditary angioedema prophylaxis trial: The OPuS-2 study. *Allergy*, 2018 Sep; 73(9):1871-1880.
9. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, Busse PJ, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018 Nov 27;320(20):2108-2121.
10. Banerji A, Busse P, Shennak M, et al. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017;376(8):717-728.
11. Kenniston JA, Faucette RR, Martik D, et al. Inhibition of plasma kallikrein by a highly specific active site blocking antibody. *J Biol Chem*. 2014;289 (34):23596-23608.

# KONUŞMA METİNLERİ

## MULTİPL SKLEROZ İLAÇLARI GENEL BAKIŞ

**SEMRA ÖZTÜRK MUNGAN**

SBÜ ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, NOROLOJİ

Multipl Skleroz (MS) multifokal inflamasyon, ilerleyici miyelin yıkımı ve sonunda akson demiyelinizasyonu ile karakterize inflamatuvar, otoimmün, demiyelinizan bir hastalıktır. Her 100 bin kişide 50-300 prevalansta görülür. Dünya’da yaklaşık 2,5 milyon, Türkiye’de yaklaşık 50.000- 60.000 MS hastası olduğu tahmin edilmektedir. Çoğunlukla genç yaş hastalığıdır, 20 – 40 yaş arası görülür (2- 70 yaş). Kadınlarda erkeklere oranla 3 kat fazladır. Beyaz ırk, genç kadın, ılıman ve soğuk iklim kuşağında yaşayanlar, ailesinde MS’li birey olanlar ve sosyo-kültürel seviyesi yüksek olanlarda görülem olasılığı fazladır.

MS tanısında daha çok öykü, nörolojik muayene, MRI olmak üzere laboratuvar, BOS incelemeleri ve uyarılmış potansiyeller de önemlidir.

Tanıda en son 2017 Revize McDonald kriterleri kullanılmaktadır (Tablo ).

**Tablo.** 2017 Revize McDonald Kriterleri (Thomson ve arkadaşları)

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok
≥2 atak	1 + öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak	Yok
≥2 atak	1	SSS’de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS spesifik OKB varlığının gösterilmesi
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS’de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS spesifik OKB varlığının gösterilmesi
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin ikisi . MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal alanlarda ≥1 lezyon . Spinal kordda ≥2 lezyon . BOS spesifik OKB varlığı

### MS tedavisi

1. Atak tedavisi
2. Birinci basamak enjektabl immunmodülatör ilaçlar
3. Oral ilaçlar
4. Monoklonal antikolarlar
5. MS’te kullanılan immunsupresifler
6. Semptomatik tedavi olarak 6 ana başlıkta inceleyebiliriz.

# KONUŞMA METİNLERİ

## I. MS Atak tedavisi:

Atak Tedavisinde Metilprednizolon (MP) hidrokortizonun kimyasal modifiye edilmiş, sentetik halidir. Dokulara yayılımı fazla, oral biyoyararlanımı yüksektir ve kan-beyin bariyerini geçebilir. İntravenöz MP uygulanımı ile SSS'de hızla yüksek miktarlara ulaşması sağlanır. Eşdeğer yüksek doz oral MP benzer etki göstermekle beraber ülkemizde yüksek doz oral MP preparatı olmadığı için tercih edilmemektedir. Yaygın olarak 1 gr/gün, 3-10 gün olarak uygulanır. Özel durumlar dışında 1 gr/gün'den daha yüksek dozlar önerilmez. Bazı ciddi, agresif ataklarda 2 gr/gün 5 gün süreyle seçenek olarak uygulanabilir. Yüksek doz IVMP tedavisinin gün içi ritmi bozmadan ve ACTH sentezini en az inhibe edebilmek amacı ile sabahları, tek doz halinde 60-120 dakika içerisinde uygulanması en uygun yöntem kabul edilmektedir.

- Prednol-L amp 250 mg, 4 adet (toplam 1000 mg/gün),
- 100-150 mL %5 Dx/izotonik medifleks içinde, - 60-120 dakika içinde, İntravenöz infüzyon,
- Uygulama için kullanılan serum, hastanın hipertansiyon, DM, obezite gibi sistemik tıbbi durumuna bağlı, tercihen 100-150 cc %5 Dextroz veya %0,09 NaCl olabilir.
- Tedavi 3-10 gün süreyle uygulanmaktadır.
- Tedavi süresince tuz ve karbonhidrat alımı kısıtlanmalıdır. Diyet kısıtlaması tedavi sonlandırılmasını takiben 1 hafta içinde hafifletilerek sonlandırılır.
- Tedavi süresince mide koruma amacıyla proton pompası ± antiasit başlanmalıdır.
- MS atak tedavisinde IVMP uygulamasının bitiminde, tedavinin oral kortizon ile azaltılarak kesilmesi konusunda uygulama ile ilişkili herhangi bir bilimsel kanıt yoktur. Genellikle oluşabilecek yan etkiler nedeniyle ve ek bir katkı getirmediğinden IVMP bitiminde bu tedavinin oral kortizon ile azaltılarak kesilmesi önerilmemektedir.
- MS'lilerde kemik yapısı zayıf olabileceğinden atak tedavisinden önce, yakın bir zamanda (son 2 yıl içinde) bakılmamışsa kemik dansitometresi yapılmalıdır.

## II: MS'te Birinci basamak enjektabl İmmunmodülatör İlaçlar:

MS, ömür boyu devam eden ve giderek artan nörolojik kötüleşme ve özürüllüğe yol açan bir hastalıktır. MS'te demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve kortikal atrofinin hastalığın erken evrelerinde bile ortaya çıktığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. İmmunmodulatuvar tedaviler (IMT) hastalık seyrini yavaşlatan, özürüllüğü geciktiren tedavilerdir.

7. IFN-beta 1b 250 µgr-günaşırı sc uygulama (BETAFERON)
8. Düşük doz IFN-beta 1a , 30 µgr-haftada bir IM uygulama(AVONEX)
9. Yüksek doz IFN-beta (IFN-beta 1a, [22-44 µgr] haftada 3 gün sc (REBİF).
10. Glatiramer Asetat (GA) 20 mg hergün sc/40 mg haftada 3 gün (COPAXON)

IFNB-1b'in MS'de , antiviral, antienflamatuvar, antiproliferatif ve immunmodulatuvar etkileri olduğu bilinmektedir. IFNB antijen presente eden proteinlerin ekspresyonunu değiştirerek T hücre aktivasyonunu azaltır. Proenflamatuvar Th1 hücrelerinin, antienflamatuvar Th2 hücrelerine dönüşümünü uyarır. Böylece proenflamatuvar sitokinlerin azalmasını, antiinflammatuvar sitokinlerin ekspresyonun sağlar. İnflamasyon bölgesinde, öteki immün hücrelerin de azalmasına yol açarak, inflamasyonu azaltır. IFNB'lar trofik kemokinlerin ve adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu etkileyerek, Th1 hücrelerin damar endoteline yapışmasını ve SSS'e girmesini inhibe eder.

Glatiramer asetat doğal 4 aminoasidin (L-glutamik asit, L-alanin, L-tirozin, L-lizin) sentetik asetat tuzlarından oluşur. . GA hem immunmodulasyon hem de nöroprotektif etkileri nedeniyle yararlı olduğu düşünülmektedir.

### IFNB-1b:

1993'de, RRMS tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. IFN β-1b MS'de hastalığı ağırlaştırıcı etkisi gösterilmiş olan gama IFN'nu azaltmasından dolayı ilgi çekmiş, daha sonra immünomodulatuvar özellikleri yanı sıra antiviral ve antikanser etkileri de gösterilmiştir.

IFNB-1b'nin RRMS'de onay alması Kuzey Amerika'da yapılan, 2 yılı kapsayan, faz III, pilot, çalışmasına dayanmaktadır. (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993). Bu, randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışma daha sonra 5 yıla kadar uzatılmıştır. Bu çalışma EDSS skoru 5.5'dan küçük olan ve son 2 yıl içinde en az iki atak geçiren

# KONUŞMA METİNLERİ

372 RRMS hastası üzerinde yapıldı. Hastalar, 2 yıl süreyle, gün aşırı plasebo; SC düşük dozda, 50 mcg (1.6 MIU) IFNβ-1b veya yüksek dozda 250 mcg (8 MIU) IFNβ-1b aldılar.

RRMS bulunan hastalarda IFNβ-1b'nin klinik atak oranını ve MRI lezyonlarını azalttığına dair, sınıf-I kanıt sunmaktadır. Genel değerlendirmede en iyi sonuç 250 mcg doz ile elde edildi. Atak oranı 2 yıl içinde 1/3 oranında azaldı, bu azalma orta ve şiddetli ataklarda %50 oranında idi. Tedavinin MRI Aktif lezyon sayısında ve volümünde anlamlı azaltıcı bir etkisi vardı. Atak ve MR bulgularındaki düzelmeye karşın IFNβ-1b'nin doğrulanmış 1 puanlık EDSS artışı oranı üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı.

8 yıl sonra yapılan izleme değerlendirilmesinde, IFNβ-1b ile başlangıcından beri tedaviyi sürdüren hastalarda, başlangıçta plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla EDSS progresyonu ilerlemesi daha düşüktü. Bu çalışma plasebo ile tedavi edilen hastaların başlangıçtan beri INFB-1b ile tedavi edilen hastalardaki etki düzeyini yakalamadığını göstermektedir. Ek olarak bu çalışmada IFNβ-1b tedavisinin yaşam kalitesi ve kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri olduğu saptanmıştır.

## **IFN-b-1a:**

IFN-b-1a'nın etkinliğini araştıran ana çalışma RRMS'i olan, son 3 yıl içinde en az 2 atak geçirmiş ve EDSS skoru 1-3,5 arasındaki 301 hastayı içermektedir. Hastalara haftada bir kez intramusküler 6 mIU IFN (30 mcg) veya plasebo uygulanmıştır. 25. 6 ay içinde EDSS ile kanıtlanmış en az bir puanlık kötüleşme araştırılmıştır. IFN alan hastaların % 22'sinde, plasebo alan hastaların % 35'inde EDSS skorlarında kötüleşme gözlenmiştir. Özellikle 2 yıl boyunca sürekli tedavi almış hastalarda ise yıllık nöks sıklığında anlamlı bir azalma gözlenmiştir. MRG 'ye göre hastalık aktivitesinin bir göstergesi olan yıllık gadolinyum tutan lezyonlarda anlamlı derecede azalma yönünde bir tedavi etkisi söz konusudur .

PRISMS çalışmasında 560 relapsing remitting MS (RRMS) hastası haftada üç kez 22µg veya 44 µg SC IFNβ1-a alacak şekilde çalışma planlandı. Çok merkezli, plasebo kontrollü yüksek doz ve sık uygulama şeklindeki bu çalışmada RRMS olan ve Kurtzke özürülük skorları 0-5 arasındaki 560 hastayı plasebo, 22 mcg IFN-b-1a veya 44 mcg IFNβ1-a, 2 yıl boyunca haftada 3 kez subkutan alacak şekilde gruplara ayrılmıştır. Bu çalışmanın 2 yıl süren ve tamamen kör olarak yapılan kısmının ardından plasebo grubu da 22 veya 44 mcg gruplarına randomize edilerek 2 yıl daha izlenmiştir. 4 yılın sonunda IFN etkinliğinin devam ettiği kanıtlanmış ve yüksek dozların daha iyi sonuç verdiğini düşündüren kanıtlara ulaşılmıştır. Çalışma sonunda tedavi grubunda, atak oranında;yüksek dozda daha belirgin olmak üzere azalma gözlemlendi. IFNβ1-a ile tedavi edilen hastalarda EDSS'de ortalama artış azalırken, özürülükte ilerleme süresinde belirgin uzama belirlendi. MRG bulguları da klinik yararlanma ile paralellik göstermekteydi. Hem T2 aktif lezyonların ortalama sayısı ile belirlenen MRG atak oranında hem de T1 ağırlıklı kesitlerde, etkilenen beyaz cevher hacminde azalma belirlendi. Bu azalma yüksek doz tedavi alan grupta daha belirgindi.

## **Glatiramer asetat:**

Glatiramer asetat (GA) relapsing-remitting MS'da immunmodulatuvar etkileri gösterilen polipeptid yapıda sentetik bir ajandır. Glatiramer asetat doğal 4 aminoasidin (L-glutamik asit, L-alanin, L-tirozin, L-lizin) sentetik asetat tuzlarından oluşur. Deneysel ve klinik çalışmalar GA etkilerinin immunolojik ve nöroprotektif mekanizmalarla ortaya çıktığını göstermektedir. Multipl sklerozda glatiramer asetatın etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Ancak hastalık seyrini myelin spesifik yanıtları bloke ederek pozitif yönde etkileyen non-interferon, non-steroid ilk immunomodülatör drog olarak kabul edilmektedir.

Glatiramer asetat ile ilk klinik çalışma 1980 li yıllarda ABD yapıldı. (50 hasta 20-35 yaşlarda, RR MS, EDSS 6 altında) Hastalar 20 mg/gün sc glatiramer asetat ve plasebo grubu olarak ayrılarak plasebo kontrollü, çift kör, randomize çalışma şeklinde düzenlendi. Tedavi grubunda yıllık atak sıklığı %29 oranında azaldı. Bu etki düşük EDSS skorlu (0-2) hastalarda daha belirgindi ve iki yıllık relaps oranında %33 azalma gözlemlendi. Daha sonra bu çalışmanın devamı şeklinde 6. yıl ve 10. yıl sonuçları yayınlandı. Pivotal çalışmadan sonra MS hastalarında atak sayısı ve özürülük üzerine yararlı etkilerinin gösterilmesinden sonra FDA onayı alarak ABD ve diğer ülkelerde rutin kullanıma girmiştir.

# KONUŞMA METİNLERİ

GA yan etkileri: Ateş basması, göğüs ağrısı, çarpıntı anksiyete . Enjeksiyondan hemen sonra akut bir tablo olarak ortaya çıkabilir. Enjeksiyondan hemen sonra kendi kendini sınırlayan ve “panik atağı andıran” geçici sistemik bir reaksiyon gelişebilmektedir(%15). Fasiyal kızarıklık, göğüste sıkışma, çarpıntı, anksiyete veya dispne şeklinde görülebilmekte olup birkaç saniye ila 30 dakika arasında sürebilmektedir. Kısa sürelidir, tedavi gerektirmez ve kendiliğinden geriler. Uzun süre enjeksiyon ve hep aynı yere enjeksiyon sonucu lipoatrofi de sık görülebilir.

### III: MS’te kullanılan oral tedaviler:

**1. Teriflunomid (AUBAGIO):** Leflunomid’in aktif metabolitidir (RA tedavisinde kullanılır). Novo primidin sentezini bloke eder (dihydroorotate dehydrogenase), böylece sitotoksositeye neden olmaksızın T ve B hücrenin çoğalma hızını azaltan yeni bir oral ilaçtır. İnaktif lenfositler etkilenmezler. Monoterapi için geniş kapsamlı çalışmalar (TEMPO, TOWER, TENERE). Günde tek doz 14 mg kullanılır, her gün aynı saatte alınması önerilir. Gebe ve emziren kadınlarda kontrendikedir, doğurganlık çağındaki kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. Ağır immun yetmezlik, kemik iliği bozuklukları ya da sitopeni, ağrı ve aktif enfeksiyonlar, ciddi karaciğer yetmezliği, ağır hipoproteinemi, ağır böbrek yetmezliği, ciddi KOAH ve kontrolsüz hipertansiyonda kaçınılmalıdır. Tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla kan basıncı, karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Yan etkileri: karaciğer enzimlerinde yükselme, bulantı, baş ağrısı, yüzde kızarıklık, enfeksiyonlara yatkınlık, saç dökülmesi, sperm bozuklukları (doğumsal anomaliler)dir.

Hasta teriflunomid kullanımı sırasında gebe kalmaya karar verirse Tedavi sonlandırılmalıdır. Kolestiramin/aktif kömür ile 11 gün süre ile hızlı arındırma uygulanmalıdır. Aktif kömür 50 gr 2x1, Kolestiramin 4- 8 gr 3x1 dozunda uygulanır.

**2. Fingolimod:** Çin tıbbında gençlik iksiri olarak kullanılan isaria sinclairii isimli bir mantardan elde edilen bir molekülün, yeniden sentezi ile elde edilmiştir. Prototip sfingozin-1 fosfat reseptörünün modülatörüdür. Lenfositlerin kandan tekrar sekonder lenfoid organlara dönmesini hızlandırır. Lenf nodlarında T hücrelerinin retansiyonu meydana gelir. Fingolimod santral periferel bellek T hücreleri , NK hücreleri ,monosit ve makrofaj gibi immun hücreleri etkilemez. Endotelial göçü yavaşlatır.

Fingolimod 281 relapsing MS de Faz II çalışmasında değerlendirilmiş MRI da kontrast tutan lezyonların total sayı ve hacmi anlamlı derecede azalırken, atak oranında % 50 oranında azalma sağlanmıştır. 0.5 mg tb günde bir kez kullanılır. FDA, Türkiye’de ruhsatlı(2011), ikinci basamak tedavide geri ödeme almıştır.

İlacı başlamadan önce, göz muayenesi, EKG, kan basıncı, kc enzimleri, tam kan sayımı, VZV IgG, IgM (bağışıklık olmayanlar aşılmalı) bakılmalıdır.

Yan etkileri: kardiyak yan etkiler (iletim blokları), kan basıncında hafif yükselme (2. ayda), yüksek doz alıma bağlı maküler ödem (ilacı başlamadan önce, başladıktan sonra 2,4, 6. aylarda göz muayenesi yapılmalıdır), cilt kanserleri (TRANSFORM), kc enzimlerinde yükselme, herpes enf. (TRANSFORM’da yüksek doz alan 2 hastada HSV ‘ye bağlı ölüm), PML bildirilmiştir.

**3. Dimetil fumarat (Tecfidera):** Psöriazis tedavisinde, 60 yıldır kullanılan bir ilaçtır. RRMS’te atakları azaltmada etkinlik %50, 120 ve 240 mg kaps, 2x1 dozda uygulanır. Yan etkileri: Kc enzimlerinde yükselme, bulantı, ciltte ve yüzde kızarıklık, kanda beyaz küre sayısında düşüklük, barsak hareketlerinde artış ve karın ağrısı. Çok nadir olmakla birlikte PML vakaları da bildirilmiştir. İlacın etkinliği ve yan etkilerin takibi, gerekli sıklıklarda kontroller yapılmalıdır. Türkiye’de birinci basamak tedavide geri ödeme almıştır.

**4. Kladrinin:** Sentetik bir adenozin türevidir. Lösemi tedavisinde kullanılan bir preparattır. Oral formu MS tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Öncü ilaç formu oral yolla alındığında kana karıştıktan sonra hücre içine girip fosforile olarak aktif formu olan klorodeoksi-adenozin-trifosfata (Cd-ATP) dönüşür. Lenfositler dışındaki hücrelerin çoğunda 5-nükleotidaz enzimiyle parçalanır. Adaptif bağışıklık sistemindeki lenfositler üzerindeki etkisi diğer hücrelerden çok daha fazladır, ‘innate’ (doğuştan var olan) lenfositler üzerindeki etkileri azdır. En etkin olduğu



# KONUŞMA METİNLERİ

hücre grubu bellek B hücreleridir. Özellikle adaptif lenfositlerde (bellek hücrelerinde) deoksisitidin kinaz aktivitesi yüksek, 5-nükleotidaz enzimi aktivitesi çok düşüktür. Bundan dolayı adaptif lenfositler içine giren kladribinin çoğunluğu yıkılmadan toksik dozlarda kalır. Sonuçta lenfosit ölümü gerçekleşir. Bu nedenlerle kladribinin etkisi selektif kabul edilir. Bugün için MS'de alemtuzumabla birlikte immün yenileyici (immune reconstruction reset) tedavilerden biri olarak anılmaktadır. Satış formu 10 mg tabletler şeklindedir. İlk uygulamada oral yoldan beş güne bölünerek toplam 3,5 mg/kg olacak şekilde verilir, bir ay sonra aynı doz tekrar edilir. İkinci yılda da birinci yıl kürünü uygulama şeklinde toplam dört kez uygulama yapılır. Yan etkileri: Lenfotoksik etkisi uzun, enfeksiyonlara ve sekonder neoplazilere eğilim artar. Nötropeni, lenfopeni, HZV enfeksiyonları, uterus fibromları, neoplastik hastalıklar.

## MS'te kullanılan Monoklonal Antikorlar:

**1. Natalizumab:** İntegrin antagonistidir. Ayda bir İV uygulama şeklinde kullanılır. Lenfosit ve monositlerin endotel hücrelerine adhezyonunu engelleyerek damar duvarından migrasyonu önler. 6 aylık bir çalışmada atak sayısında azalma, MR lezyonları üzerinde belirgin etki gösterilmiştir. AFFIRM çalışmasında 942 MS hastasında çift kör placebo, 1 yıllık tdv sonucu atak sıklığında %68, MR T2 lezyonlarında %80, gadolinium tutan lezyonlarda %96 azalma gözlenmiştir.

Yetişkinlerde yüksek derecede aktif RRMS'te hastalık modifiye edici tek tedavi olarak, aşağıdaki hasta grupları için endikedir:

- En az bir hastalık DMT ile tam ve yeterli bir tedaviye rağmen yüksek derecede aktif hastalığı olan hastalar,
- Bir önceki mevcut MRG ile kıyaslandığında, T2 lezyon yükünde anlamlı bir artış veya beyin MRG'sinde bir veya daha fazla gadolinium tutan lezyonları olan ve bir yıl içinde iki veya daha fazla özürüllük yaratan ataklar ile tanımlanan; hızlı ilerleyen şiddetli RRMS'li hastalar.

Doz ve Uygulama Şekli: Ortalama yarı ömrü 11 gün olan natalizumab (Tysabri) dört haftada bir kez 300 mg/gün intravenöz yolla uygulanmaktadır, ilacın, alerjik reaksiyonların tanı ve tedavisinin yapılabileceği merkezlerde uygulanması önerilmektedir, 100 mL izotonik NaCl içinde seyreltikten sonra yaklaşık bir saatte infüze edilir. Hasta bu süre zarfında ve infüzyon bittikten bir saat sonraya kadar hipersensitivite reaksiyonları için takip edilmelidir, hipersensitivite reaksiyonu profilaksisi için şu anda bir ilaç verilmemektedir.

Yan etkiler:

- İnfüzyon reaksiyonu (%4-14); İlk birkaç saat içinde gelişen baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, yorgunluk, flushing, terleme, kaşıntı,
- Hipersensitivite reaksiyonu (%4): Ürtiker gibi lokalize etkilerden kardiyopulmoner disfonksiyon ve ölüme kadar ilerleyebilen jeneralize etkilere kadar değişebilir. Genellikle ilk birkaç infüzyon sırasında ve özellikle ilk 2 saat içinde görülür,
- Diğer yan etkiler: Baş ağrısı, yorgunluk, artralji, nazofarenjit, depresyon, ekstremitte ağrısı, -abdominal rahatsızlık, döküntü, hepatotoksisite, karaciğer enzimlerinde yükselme.

**2. Ocrelizumab:** B lenfositlerini yok eden anti-CD20 monoklonal antikordur. İlaç sadece B lenfositlerinin yüzeyinde bulunan CD20 isimli bir moleküle bağlanarak, bu hücrelerin kandaki sayısının uzun süre azalmasını sağlamaktadır. 2016 yılı içinde Ocrelizumab ile yapılmış olan üç önemli klinik çalışma yayınlanmıştır (OPERA I-II, ORATORIO). Bunlardan ikisi RRMS, diğeri ise PPMS hastalar üzerinde denendiği çalışmalardır. OPERA I ve II çalışmalarında ocrelizumab alan hastalarda placebo alanlara göre 2 yıl içindeki atak sayısında %47'lik azalma olduğu saptanmıştır. hastalardaki 3 aylık özürüllük %37-43 düzeyinde azalttığı ortaya konmuştur. Klinik özellikler dışında aktif tedavi alan hastaların beyin MR'larında ortaya çıkan aktif plak sayısını da %94 düzeyinde azalttığı gösterilmiştir.

Primer progresif MS (PPMS) hastalarında yapılan ORATORIO çalışmasında ise ocrelizumab alan hastaların üç yıllık takiplerinde placebo alan hastalara göre özürüllük birikiminde %25'lik bir azalma olduğu gösterilmiştir. Ocrelizumab halen PPMS hastalarında etkinliği ortaya konmuş olan tek ilaçtır.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Türkiye’de Ruhsat Endikasyonu

- EDSS skoru 7 ve altında olan primer progresif MS hastalarında,
- EDSS skoru 7 ve altında olan ve ataklarla seyreden RRMS ve/veya sekonder progresif MS hastalarında; en az bir yıl süre ile INF- $\beta$  veya teriflunomid veya dimetil fumarat veya glatiramer asetat tedavisine yanıtız olduğu-nun gösterilmiş olması halinde kullanılabilir.

Doz ve Uygulama Şekli İlk uygulama 1. ve 15. günlerde 300 mg/gün, sonrasında ise tek günde 600 mg/gün olarak yapılmaktadır. Uygulama sırasında olabilecek alerjik reaksiyonları engellemek için, infüzyon sırasında ilaç içindeki büyük partikülleri süzmeye yarayan filtre kullanımı önerilmektedir. Okrelizumab uygulanmadan önce yine iç hastalıkları uzmanı tarafından güvenlik izlem formuna onay alınması gerekmektedir.

Yan etkiler: İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar, enfeksiyonlar (nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, herpes enfeksiyonları), plaseboya oranla ciddi enfeksiyon riski biraz daha yüksek (%5; %6,2), neoplazm riski plaseboya göre daha yüksek (%2,3; %0,8), en sık meme kanseri saptanmıştır. Tedavi öncesi bütün gerekli aşılama yapılmalıdır (en az 6 hafta önce). Tedavi esnasında canlı aşılardan kaçınılmalıdır, PML şimdiye kadar bildirilmemiştir.

**3. Alemtuzumab:** T ve B lenfositler üzerinde yoğun olarak bulunan CD52 proteinini seçici olarak hedef alan, humanize bir monoklonal antikordur.

RRMS tanılı hastalarda ilk basamak koruyucu tedavilerle (interferon beta, glatiramer asetat, teriflunomid) başarı sağlanamayan durumlarda endikedir. İlaç ilk uygulamada 5 gün arka arkaya ve 1 yıl sonra 3 gün arka arkaya 12 mg/gün intravenöz infüzyon ile verilir. Hastada infüzyon döneminde sık alerjik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle tedavi öncesinde premedikasyon uygulanmaktadır.

Yan Etkiler: İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar (%90) (baş ağrısı, raş, ürtiker, ateş, kaşıntı, insomnia, yorgunluk, miyalji), enfeksiyonlar (%66-77) (herpes zoster enfeksiyonları, nazofarenjit, üriner sistem enfeksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları, influenza, bronşit), otoimmün hastalıklar [otoimmün tiroid hastalıkları (%30), immün trombositopenik purpura (%2,3), otoimmün glomerulonefropati (%0,3)], nadir yan etkiler; iki hastada ilk infüzyon siklusundan birkaç gün sonra listeria menenjit, bir hastada ise 8 ay sonra ölüme yol açan dissemine nekrotizan lökoensefalopati saptanmış, - PML şimdiye kadar bildirilmemiştir. Ancak hematolojik hastalıklardaki kullanımında bildirilmiş olgular olduğundan PML açısından tetikte olunmalıdır.

**4. Ofatumumab:** Ofatumumabın MS’te subkütan uygulama ile etkinliğini değerlendiren faz 1 ve faz 2 çalışmaları yapılmış, diğer anti-CD20 ajanlar gibi etkinliği gösterilmiştir ve faz 3 çalışmaları halen devam etmektedir. Halen MS’te kullanım onayı almamıştır.

**6. Daclizumab:** T hücrelerinin IL-2 reseptörünün alfa altbirimi olan CD25’e bağlanarak etki eder. Bb tx sonrası doku reddini önlemede kullanılır. 4 haftada sc enjeksiyon, 150 – 300 mg. Relaps oranında %45 azalma, yeni lezyon gelişim oranında %54 azalma (DECIDE). Ciddi kc yetmezliği (fatal olabilir), non-enfeksiyöz kolit, deri rx, LAP, artmış enfeksiyon riski, hipersensitivite rx, depresyon/suicid girişimi bildirilmiştir. Her doz öncesinde ve ilaç sonrası 6 ay süreyle ayda 1 kc fonk testleri bakılmalıdır.

## Kaynaklar:

1. Türk Nöroloji Derneği Multipl Skleroz Tanı Tedavi Kılavuzu, 2018.
2. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the therapeutic and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS council for clinical practice guidelines. Neurology 2002;58:169-77.
3. Rieckmann P, Toyka KV, Bassetti C, et al. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis--new aspects and practical application. J Neurol 2004;251:1329-39.
4. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. Eur J Neurol 2005;12:939-46.

# KONUŞMA METİNLERİ

5. Kieseier BC, Wiendl H, Leussink VI, Stüve O. Immunomodulatory treatment strategies in multiple sclerosis. *J Neurol* (2008) 255 [Suppl 6]:15-21.
6. Jacobs LD, Gokfair DL, Rudick RP, et al. A phase III trial of intra muscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating relapsing multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. *Multiple Sclerosis* 1995, 1:118-135.
7. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis)-2 Study Group (1998) Randomised double-blind placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 352, 1498-1504.
8. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double blind placebo-controlled trial. *Neurology* 1995;45:1268-76.
9. Miller AE. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10:381-96.
10. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.
11. Hammer A, Waschbisch A, Kuhbandner K, et al. The NRF2 pathway as potential biomarker for dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:668-76.
12. Hermann R, Karlsson MO, Novakovic AM, Terranova N, Fluck M, Munafo A. The Clinical Pharmacology of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Clin Pharmacokinet* 2018.
13. Stahnke AM, Holt KM. Ocrelizumab: A New B-cell Therapy for Relapsing Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Ann Pharmacother* 2018;52:473-83.
14. LEMTRADA Summary of Product Characteristics; Genzyme Therapeutics Ltd, UK. September 2013 2, LEMTRADA® Final labeling text, FDA Approved, November 2014.

# KONUŞMA METİNLERİ

## TREATMENT IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE SCLEROSIS PATIENT

**BELGİN PETEK BALCI**

UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES DEPARTMENT OF NEUROLOGY, HASEKI TRAINING AND  
RESEARCH HOSPITAL NEUROLOGY CLINIC

There are three main treatment headings in multiple sclerosis (MS); attack treatment, immunomodulation / immunosuppressive therapy (IMT) and symptomatic treatments. In this article, immunomodulatory therapy in newly diagnosed MS patients will be summarized.

The treatment of MS has changed very rapidly in the last two decades. Effective therapies that ensure the absence of significant disease activity (NEDA) are targeted and aggressive therapies are initiated in order to achieve this.

Efficient therapies are aimed at ensuring the absence of significant disease activity (NEDA). In order to achieve this, aggressive treatments are initiated in the early period. Thus, it is desired to prevent disability accumulation and to have more mobile patients in the future.

Newly diagnosed MS patients should start treatment as soon as possible. When choosing treatment; individual characteristics of the patient (lifestyle, adherence to treatment, ability to inject, etc.), comorbidities and course of the disease should be considered. The choice of drug to be initiated should be based on the safety profile and accessibility.

It is appropriate to start with first-line treatments in patients with naive and mild / moderate disease activity. In patients with high disease activity, offensive therapy should be performed with high efficacy drugs instead of step-wise treatment. After the clinical picture is under control, the medications at the lower level should be switched to. The presence of JCV antibody and autoimmune disease should be investigated before starting treatment to select the appropriate drug. PPD / Quantiferon tests should be performed to determine whether INH prophylaxis is necessary. HIV tests, liver function tests (LFT), hepatitis tests should be performed and antiviral treatment should be started if there is a risk of hepatitis reactivation. Varicella IgG should be checked and if negative, the patient should be vaccinated. It should be investigated for malignancy.

Secondary progressive MS (SPMS) does not yet have an approved treatment agent. There is only one approved drug in the treatment of primary progressive MS (PPMS). Before starting treatment in PPMS; All tests performed before the onset of offensive treatment should also be performed here. If vaccination is required, it should be given at least 6 weeks before starting treatment.

Long-term use of first-line injection therapies has been found to be effective and safe. This group is low-risk drugs for pregnancy. Oral first-line drugs, which have recently been introduced, are similar to injection therapies in terms of efficacy.

The patient should be followed at least 6 months to determine the effectiveness of the drug. The concept of NEDA, which is determined by disability, exacerbation, MRI activity and brain atrophy, is used in the follow up of treatment efficacy. The frequency of annual attacks is expected to decrease by at least 1/3 after treatment is started. Once

# KONUŞMA METİNLERİ

a year, moderate single attack is not considered treatment failure. It is not considered a moderate single-attack treatment failure per year. But, 2 or more severe attacks per year suggest treatment failure. The attacks should not be considered as numbers only, but also the severity, disability and involvement area. During the follow-up, both the increase in disability and the speed of disability development should be taken into consideration. Conversion to secondary progressive MS is important for treatment selection. Therefore, changes in neurological examination, disability and progression rate should be monitored as quantitatively as possible and recorded at regular intervals. The presence of significant cognitive deterioration should also be considered as a lack of response. Even if there is no clinical attack, the MRI activity of the disease should be monitored with MRI controls once a year. It is important to compare follow-up MRI with pretreatment MRI. The increase in the number of lesions in T2 sections, the presence of black holes in T1 sections, and central nervous system atrophy are among the MRI follow-up criteria. An increase in the number of active lesions on MRI indicates that treatment is ineffective. None of the drugs currently used in treatment can provide the concept of NEDA (no significant disease activity) for a long time.

## References:

1. Hart FM, Bainbridge J. Current and emerging treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2016 Jun;22(6 Suppl):s159-70.
2. Thomas RH, Wakefield RA. Oral disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Health Syst Pharm* 2015; 72:25.
3. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, et al. Assessing response to interferon- $\beta$  in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology* 2016; 87:134.
4. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD009333.
5. Kasper LH, Reder AT. Immunomodulatory activity of interferon-beta. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1:622.
6. Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther* 2014; 3:133.
7. Xu Z, Zhang F, Sun F, et al. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD011076.
8. Kalincik T, Brown JW, Robertson N, et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2017; 16:271.
9. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci* 2015; 16:16414.
10. Kappos L, O'Connor P, Radue EW, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015; 84:1582.
11. Alping P, Frisell T, Novakova L, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016; 79:950.
12. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376:221.
13. Guevara C, Garrido C, Martinez M, et al. Prospective Assessment of No Evidence of Disease Activity-4 Status in Early Disease Stages of Multiple Sclerosis in Routine Clinical Practice. *Front Neurol*. 2019; 10:788. Epub 2019 Jul 24.

# KONUŞMA METİNLERİ

## DEMANSTA MEMANTİN KULLANIMI

ESRA ACIMAN DEMİREL

BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ NÖROLOJİ ABD

ChEİ'lerden sonra farklı bir etki mekanizmasına sahip olan bir ajan daha onay almış, kolinerjik nörotransmisyonun yanısıra glutamaterjik nörotransmisyonun da NMDA reseptör modülasyonu aracılığıyla düzenlenmesinin demans tedavi stratejisi olabileceği kanıtlanmıştır. (1). Memantin, NMDA ve HT3 reseptör antagonistidir. NMDA reseptörlerinin patolojik aktivasyonunu bloke eder (2,3). Beyindeki ana nörotransmitter olan glutamatın tüm beyin nöronlarının %70'inde reseptörü bulunur ve glutamat reseptörü N-metil-D-aspartattır. (NMDA) (2).

Glutamaterjik disfonksiyon, NMDA reseptörlerinin devamlı ve düşük düzeyde aktivasyonuna yol açar. Bu durum, nöronal disfonksiyon yoluyla kognitif bozulma yapar."(glutamaterjik hipotez) (4) Glutamaterjik iletideki değişiklik bellek ve öğrenme için belirlenmiş en iyi modeldir. Aşırı aktivasyonu nöronal hücre ölümüne neden olur, buna Alzheimer hastalığında biriken amiloid-beta'nın glutamat alımını azaltarak, salınımını arttırarak ve glutamat reseptör aktivitelerini etkileyerek neden olduğu düşünülmektedir

Memantin, glutamaterjik eksitotoksisiteyi önleyerek özellikle hipokampal nöronlar üzerinde nöroprotektif etkisiyle demans tedavisinde semptomatik düzelme sağlar. (2,3)

Memantin ilk olarak diyabetik hastalarda oral anti diyabetik bir ilaç olarak ortaya çıkmıştır, ancak bu konuda çok etkili olamamıştır. Daha sonraki çalışmalarda ilaç, hayvan modellerinde kognisyon ve öğrenme üzerinde pozitif etkileri olduğu gösterilmesinden sonra özellikle Alzheimer hastalığı olmak üzere birçok demans türü üzerinde etkinliği çalışılmıştır. Çalışmalarda dikkat çeken husus yüksek etkinliğin yanında oldukça düşük oranlarda görülen yan etkilerdir. Tüm bu çalışmaların sonucu olarak memantin 2002 yılında FDA tarafından orta-ileri evre Alzheimer hastalığı tedavisinde ruhsatlandırılmıştır (5).

Memantin orta düzeyde afiniteye sahip, kompetitif olmayan bir antagonisttir; inhibisyon derecesi nöronun aktivasyon düzeyine bağlıdır; Alzheimer hastalığı gibi NMDA reseptörlerinin aşırı aktive olduğu durumlarda kognitif fonksiyonlarda düzelmeler sağlar. Hayvan modellerinde terapötik dozlarda nöroprotektif etkiler oluşturur. Memantin nöronal disfonksiyona yol açabilecek patolojik düzeyde yükselmiş tonik glutamat düzeylerinin etkilerini bloke eder. Ancak, öğrenme ve bellek için gereken reseptör yoluyla fizyolojik aktivasyonu korur. Alzheimerlı beyinde, artmış glutamat düzeyleri NMDA reseptörlerinin kısmi depolarizasyonuna neden olmakta, bu da zeminde Ca<sup>2+</sup> girişi ve nöronal şebekenin bozulması ile sonuçlanmakta ve zemin paraziti ilişkili sinyallerin saptanmasını engellemektedir. Bu patolojik koşullar altında, memantin NMDA yoluyla Ca<sup>2+</sup> girişini önlemekte, nöronları eksitotoksisiteden koruyarak reseptör yoluyla fizyolojik aktivasyonu bozmaksızın sinaptik sinyalin saptanmasını mümkün kılmaktadır.(2,4)

Memantin bozuk Alzheimer sinapsında post-sinaptik NMDA reseptöründe magnezyum tıkaçı görevi yaparak patolojik intraselüler kalsiyum birikimini engellediği bilinmektedir. Buna karşılık, NMDA antagonizmini geri dönüşümsüz değil fakat düşük afiniteyle yaptığından, NMDA reseptörleri aracılıklı normal glutamaterjik nörotransmisyon için gerekli olan depolarizan bir uyararla magnezyumun yapacağı gibi reseptörü terketmekte ve böylelikle de LTP mekanizmasına engel olmamaktadır. LTP bozukluğunun AH fizyopatolojisinin erken ve temel özelliklerinden biri olduğu da düşünülmektedir (1).

# KONUŞMA METİNLERİ

Amantadinle aynı kimyasal gruptadır. Yarılanma ömrü 70 saattir. Parsiyel hepatik yoldan metabolize olur. İnsanda metabolizması çok azdır. Yaklaşık olarak %100 oral biyoyararlanımı vardır ve emilimi besinlerden etkilenmez. Karaciğer ve böbrekte düşük konsantrasyonlara ulaşır. Beyne hızla dağılır. Uygulama sonrası 30 dakika içinde kanbeyin bariyerini geçer. Başlıca böbrekler yoluyla elimine olur (%75-90).

Hafif şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak) doz ayarlaması gerekmez. Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30-49 ml/dak) günlük doz 10 mg olmalıdır. Tedavinin en az 7 günü boyunca iyi tolere edilirse, standart titrasyon programı uygulanmak koşuluyla, günlük doz, 20 mg düzeyine arttırılabilir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi 5-29 ml/dak) için günlük doz 10 mg olmalıdır. (2,4)

Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh A ve Child-Pugh B) doz ayarlamasına gerek yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda memantin kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmez.(2,4)

Klinik çalışmaların çoğunda memantin hiçbir yan etkisi plasebodan daha fazla bulunmamıştır (2) En sık saptanan yan etkiler ajitasyon, hallüsinasyon, konfüzyon, üriner inkontinans, üriner infeksiyon ve insomnidir.(2,4) Ancak çalışmalarda tüm bu yan etkiler plasebo ile benzer oranlardadır (6).

5 mg/gün 1x1 ile başlanıp, haftada 5 mg artırılarak 2x5 mg/gün a 2x10 mg/gün max doza ulaşılır. ChEI'leri ile kombine kullanımında; kognitif, fonksiyonel ve global ölçütlerle gösterilen yararlanım olduğu bildirilmektedir ( 2,4 )

Memantin ilaç-ilaç etkileşimleri için toplam potansiyeli düşüktür. Asetilkolinesteraz inhibitörleri ile etkileşimi yoktur. NMDA antagonizma özelliği olan ilaçlarla eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Teorik olarak renal tübüler atılım ile elimine olan ilaçlarla etkileşim olasılığı mevcuttur. Antikolinergik ilaçlar, L-dopa ve dopaminerjik diğer ilaçların etkisini arttırabilirken, nöroleptikler ve barbitüratların etkilerini azaltabilir. Ayrıca, baklofen ve dantrolenin etkilerini modifiye edebilir. Memantin ile fenitoin birlikte alındığında olası halüsinasyon riski ile ilgili bir olgu bildirimini mevcuttur. Ancak genel olarak söylenmesi gereken toplam güvenilirlik veri tabanında (ISS) herhangi bir spesifik ilaç-ilaç etkileşimine ilişkin kanıt olmadığıdır.

Knight ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan memantin ile ilgili derleme sonuçları tablo 1 de gösterilmiştir (7). Plasebo kontrollü çalışmalarda birçok demans ölçüm parametrelerinde memantin plaseboya göre etkili bulunmuştur. ( 7, 8)

Hafif-orta evre Alzheimer hastaları (9,10), orta-ileri evre Alzheimer hastaları (11,12) ile yapılan çalışmalarda global, fonksiyonel ve kognitif değerlendirme parametrelerinde memantin alan grup daha üstün olarak bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda hafif-orta şiddette vasküler demans demans hastalarında global, fonksiyonel ve kognitif değerlendirme parametrelerinde memantin alan grup daha üstün olarak bulunmuştur ( 13,14)

Parkinson hastalığı demansında yapılan çalışmalarda etkili olduğu gözlenmiştir. ( 15,16)

Memantin, hafif ve orta şiddette LCD hastalarında global klinik durumu ve davranışsal semptomları iyileştirdiği çalışmalarda gösterilmiştir. ( 16,17)

Amnestik hafif kognitif bozukluk (aMCI) normal bilişsel gerileme ve çok erken demans döneminde ortaya çıkan bilişsel değişimleri ifade eder. aMCI hastalarında tedavide kullanılan memantin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada memantin aMCI hastalarında tedavi almayan gruba karşılaştırıldığında bilişsel işlevsellik düzeyini arttırdığı gösterildi. ( 18)

Memantin FTD hastalarının tedavisinde etkili bulunmadı, kognitif bozulmayı hızlandırdığı ve davranışsal semptomları arttırdığı da gösterildi. (19,20,21)

Yapılan klinik çalışmalarda elde edilen verilere göre düzenlenen maliyet analizlerine göre memantin bakımevle-

# KONUŞMA METİNLERİ

rine yerleştirilme ve hospitalizasyonu azaltarak genel topluma, hastaya ve bakıcı ihtiyacını azaltarak da hasta yakınlarına maliyet azalması sağladığı hesaplanmıştır (2,22).

Fox et al. [8], 2012	AD	12	MMSE	20 mg/day (74) Placebo (79)	Kognitif etkinmedeplaseboya göre etkili
Bakchine and Loft [9], 2008	AD	24	ADAS-cog	20 mg/day (318) Placebo (152)	Hafif-orta şiddette AH da etkili
Peskind et al. [10], 2006	AD	24	ADAS-cog	20 mg/day (201) Placebo (202)	Hafif-orta şiddette AH da etkili
Wang et al. [11], 2013	AD	24	MMSE	20 mg/day (13) Placebo (13)	Orta-ağır şiddette AH da etkili
Reisberg et al. [12], 2003	AD	28	MMSE	20 mg/day (126) Placebo (126)	Orta-ağır şiddette AH da etkili
Orgogozo et al. [13], 2002	VaD	28	MMSE	20 mg/day (165) Placebo (156)	Hafif-orta şiddette VaD da etkili
Wilcock et al. [14], 2002	VaD	28	MMSE ADAS-cog	20 mg/day (295) Placebo (284)	Hafif-orta şiddette VaD da etkili
Leroi et al. [15], 2009	PDD	16	MMSE	20 mg/day (11) Placebo (14)	PDD etkili
Aarsland et al. [16], 2009	PDD/LCD	24	MMSE	20 mg/day (35) Placebo (40)	PDD ve LCD da etkili
Boxer et al. [19], 2013	FTD	26	MMSE	20 mg/day (39) Placebo (42)	FTD de etkili değil
Vercelletto et al. [20], 2011	FTD	52	MMSE	20 mg/day (26) Placebo (26)	FTD de etkili değil

## KAYNAKLAR

1. İ.Hakan Gürvit. 'Demans Sendromu, Alzheimer hastalığı ve Alzheimer Dışı Demanslar' . Son güncelleme 12.05.2010, <http://www.itfnoroloji.org/demans/demans.htm>
2. Ulger Z, Yavuz BB, Halil M, Cankurtaran M, Arioğul S. Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar. Akademik Geriatri Dergisi 2009; 1(1): 3-12.
3. Farlow MR. NMDA receptor antagonists. A new therapeutic approach for Alzheimer's disease. Geriatrics 2004; 59: 22-7.
4. Ergün U. Demansta Kognitif Fonksiyonların Güncel Tedavisi. Turkish Journal of Geriatrics 2010; 13: 53-60.
5. Evans JG, Wilcock G, Birks J. Evidence-based pharmacology of Alzheimer's disease. Int J Neurophychopharma 2004; 7: 351-69.
6. Ott BR, Blake LM, Kagan E, et al. Open label, multicenter, 28-week extension study of the safety and tolerability of memantine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. J Neurol 2007; 254: 351-8.
7. Knight R, Khondoker M, Magill N, Stewart R, Landau S. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 2018;45:131-151
8. Fox C, Crugel M, Maidment I, Auestad BH, Coulton S, Treloar A, Ballard C, Boustani M, Katona C, Livingston G: Efficacy of memantine for agitation in Alzheimer's dementia: a randomised double-blind placebo controlled trial. PLoS One 2012; 7:e35185.
9. Bakchine S, Loft H: Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. J Alzheimers Dis 2008; 13: 97-107.
10. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, McDonald S: Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14: 704- 715.
11. Wang T, Huang Q, Reiman EM, Chen K, Li X, Li G, Lin Z, Li C, Xiao S: Effects of memantine on clinical ratings, fluorodeoxyglucose positron emission tomography measurements, and cerebrospinal fluid assays in patients



# KONUŞMA METİNLERİ

with moderate to severe Alzheimer dementia: a 24-week, randomized, clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 636–642.

12. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ; Memantine Study Group: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333–1341
13. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler A, Möbius HJ, Forette F: Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33: 1834–1839.
14. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A; MMM 500 Group: A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 297–305
15. Leroi I, Overshott R, Byrne EJ, Daniel E, Burns A: Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1217–1221.
16. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, Leroi I, Pozo-Rodriguez F, Minthon L, Londos E: Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 613–618.
17. Emre M, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(10) : 969-77.
18. Algin DI, Atalay SD, Ozkan S, Adapinar DO. The Effect of Memantine on Cognitive Performance with Amnesic Mild Cognitive Impairment . *Journal of Neurological Sciences [Turkish]* 2017; 34:(3) 231-241.
19. Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, Grossman M, Onyike C, Graf-Radford N, Mendez M, Kerwin D, Lerner A, Wu CK, Koestler M, Shapira J, Sullivan K, Klepac K, Lipowski K, Ullah J, Fields S, Kramer JH, Merrilees J, Neuhaus J, Mesulam MM, Miller BL: Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 149–156.
20. Vercelletto M, Boutoleau-Bretonnière C, Volteau C, Puel M, Auriacombe S, Sarazin M, Michel BF, Couratier P, Thomas-Antérion C, Verpillat P, Gabelle A, Golfier V, Cerato E, Lacomblez L; French Research Network on Frontotemporal Dementia: Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *J Alzheimers Dis* 2011; 23: 749–759.
21. Young JJ, Lavakumar M1, Tampi D2, Balachandran S1, Tampi RR3. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018 Jan;8(1):33-48.
22. Wimo A, Winblad B, Stöffler A, et al. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 327-40.

# KONUŞMA METİNLERİ

## DEMANSTA PATCH KULLANIMI

### GÖRKEM TURAL GÜRSOY

ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜSBÜ ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Toplumların yaşlanmasıyla birlikte demans hızla yayılmaktadır. Dünya çapında yaklaşık 47 milyon kişi demans tanısı almış durumdadır ve bu sayının 2030 yılında 75 milyonu bulacağı tahmin edilmektedir. (1,2,3)

Demans farklı semptomlarla seyreden özgül hastalıkları içeren bir sendromdur. Alzheimer hastalığı, frontotemporal demans, lewy cisimcikli demans ve vasküler demans nispeten sık görülen demans tiplerindedir.

Alzheimer hastalığı yaşlı popülasyonda en sık görülen demans tipidir. Hastalığın prevalansı 65 yaşından sonra her beş yılda bir katlanarak artmaktadır. Yaş bilinen en önemli risk faktörüdür. Bunun yanında vasküler risk faktörleri cinsiyet depresyon kafa travması, düşük eğitim düzeyi, alkolizmde önemli risk faktörleridir.

Frontotemporal demans frontal ve anterior temporal lobdaki dejenerasyon ile ilişkili olarak progresif olarak kötüleşen dil ve davranış bozukluğu ile seyreden erken başlangıçlı demans tipidir. Etyolojik olarak Apo-e2, SNP rs5848 T/T allel varlığı yatkınlık sağlarken GRN genindeki üç SNP varlığı hastalığın erken dönemde ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir. FTD %40 oranında aile hikayesi varlığı mevcuttur ve yaklaşık %10 oranında otozomal dominant geçiş gösterir. En sık ailevi geçiş davranışsal variant FTD ve FTD-ALS kompleksinde görülür.

Lewy cisimcikli demans (LCD) sinukleopati olarak tanımlanabilir. Alzheimer demansından sonra 2. sırada görülür. Yapılan immunhistokimyasında lewy cisimleri görülür ve daha çok limbik sistem ve neokortexte birikir. Kliniği ile ilgili olarak akılda kalması gereken en önemli özelliklerden biri bulguların aynı anda ortaya çıkmamasıdır. 2005 yılında McKeith ve ark. Uzlaşma kriterlerine göre klinik bulgular 5 ayrı grup üzerinden değerlendirilmelidir. Bunlar kognitif, nöropsikiyatrik, motor, uyku ve otonom semptomlardır. Esas semptom demanstır ve buna eşlik eden hezeyan ve halüsinasyonlar, spontan parkinsonizm muhtemel LCD tanısı koydurur. Eğer demans parkinsonizm tablosundan sonra ortaya çıkmışsa ve süreç 1 yıldan uzunsa Parkinson demansı veya Alzheimer ve Parkinson hastalığı birlikteliğinden söz edilmelidir. Kognitif bulgularında görsel mekânsal yürütücü işlevler ve dikkat konsantrasyon bozukluğu ile ilerler. Parkinsonizm bulguları ise simetrik aksiyel dağılır. Nöroleptik duyarlılığına dikkat edilmelidir.

Vasküler demans için yaş, hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, hipotansiyon, hiperhomosisteinemi, atrial fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği risk faktörleridir. Lezyonların boyutu lokalizasyonu türü kliniği etkiler. Vasküler demans hastalarında başlangıç epizodik bellek kaybı ile seyretmez. Sıklıkla beyinde farklı bölgelerdeki disfonksiyona bağlı olarak değişik şiddetlerde dağınık işlev kayıpları söz konusudur.

Günümüzde dejeneratif demansların tedavisinde kullanılan ajanlar bu hastalığın bellek bilişsel ve davranışsal semptomlarına yönelik çoğunlukla semptomatik tedavi seviyesinde kalmaktadır. Demans tedavilerine yönelik hala birçok klinik çalışma devam etmekte olsa bile kullanılan ajanlarda henüz bir değişiklik yoktur. Kullanılan ajanlar günlük yaşam aktiviteleri ve davranışsal semptomlarda düzelmeye yardımcı olmuşlar ancak bu ajanların hiçbiri hastalığın biyolojik ilerleyişini geciktirememiştir. (4,5)

Alzheimer hastalığına yönelik yapılan birçok araştırma olmasına rağmen tedavi süreci hala ana iki basamak üzerinden devam etmektedir. Bunlar kolinesteraz inhibitörleri ve NMDA reseptör antagonistidir. Her ikisi de hastalığın semptomatik tedavisinde etkin olmakla birlikte hastalık modifiye edici etkileri belirgin değildir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Alzheimer hastalığının ilk ve majör bulgusu bazal ön beyinde kolinerjik nörotransmisyonun azalmasıdır. Kolinesteraz inhibitörleri asetil kolinesteraz veya bütiril kolinesteraz inhibisyonu yaparak astilkolin düzeyini artırarak çalışır. Donepezil, rivastigmin ve gallantamine FDA tarafından onaylanarak Alzheimer hastalığı tedavisinde onay almış olan kolinesteraz inhibitörleridir.

Rivastigmin oral formu 1.5, 3, 4.5, 6 mg dozlarında kapsül formunda piyasada bulunmaktadır. FDA tarafından Alzheimer hastalığının tüm evrelerinde günlük 6-12 mg dozda kullanılmak üzere onayı mevcuttur. (6)

Yapılan araştırmalarda oral rivastigminin gastrointestinal yan etkileri her dozda ortaya çıkmaktadır. Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, iştahsızlık ve kilo kaybı ile değerlendirildiğinde plasebodan yüksek insidansı mevcuttur. (7)

Rivastigmin asetilkolinesteraz ve bütiril kolinesterazı birlikte inhibe ettiğinden kolinerjik nörotransmisyonda belirgin artış sağlar ancak aynı zamanda beyinde area postremadaki kemoreseptör trigger zone daki muskarinik reseptörleri de doğrudan uyararak gastrointestinal yan etkileri ortaya çıkardığı görülmüştür. (8) Aynı zamanda rivastigminin kanda hızlı maksimum konsantrasyona ulaşması da kan düzeyinde dalgalanmalara sebep olarak gastrointestinal yan etkileri arttırdığı saptanmıştır. (9) Yapılan bir çalışmada rivastigminin günde 2 kez yerine günde 3 kez alımı yan etkileri azalmış ancak hastaya ve bakımveren için kullanışlı bulunmamıştır. (10) Çalışmaların sonucunda günde iki defa yemeklerle alınması ve titrasyonunun en az 12 haftada yapılması en az yan etkiyi ortaya çıkardığı saptanmıştır. (11-12) kullanımı süresince üç günden fazla ara verilmişse ilaca bulantı kusmaya neden olmayan dozdan tekrar titre edilerek başlanması uygun olacaktır.

Rivastigmin ile vagotonik etki üzerine yapılan çalışmalarda bilinen hasta sinüs sendromu, bunun gibi ileti problemleri ve betabloker kullanımı haricinde plasebo ile karşılaştırıldığında EKG değişikliği saptanmamıştır. (13)

Baş ağrısı, dizziness, senkop gibi nöropsikiyatrik etkiler araştırıldığında bu etkilerin yalnızca yüksek dozlarda (6-12 mg) ortaya çıktığı düşük dozlarda plasebodan farkının olmadığı saptanmıştır. Karaciğer fonksiyonları üzerinde herhangi bir yan etki görülmemiştir. (14)

Kolinesteraz inhibitörlerinde etkinlik ve yan etkiler doz bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır. Transdermal bant kavramının ortaya çıkmasındaki en büyük sebep rivastigminin maksimum konsantrasyona (Cmax) ulaşma süresini uzatarak (tmax) özellikle gastrointestinal yan etkileri azalmaktır. Bu sayede daha yüksek dozda rivastigmin kullanımına imkan sağlanmış olmaktadır. Ayrıca 13.3 mg rivastigmin içeren 15 cm bant FDA tarafından ağır evre Alzheimer hastalığı için onay almıştır. Bant uygulamasının diğer avantajı ise günde 1 kez uygulandığından hasta ve bakım veren uyumunu arttırması, yaşlı hastalarda yutma fonksiyon bozukluğunda uygun dozda minimum yan etki ile ilaç uygulanmasını sağlamasıdır.

Piyasada rivastigmin 5-10-15 cm bantlar halinde bulunmaktadır. Daha önceki bantlar alkol bazlı çözeltiler ile birlikte olduğundan belirgin cilt döküntüsü ve tahrişlerine sebep olmaktadır. Ancak yeni teknolojilerle birlikte ince kağıt materyalden üretilen su geçirmez yapıda ve 4 tabakalı bir sistem kullanılarak hem cilt tahrişlerinin önüne geçilmeye çalışılmış hem de 2. tabakada kullanılan akrilik polimer karışım ile salınım hızı ayarlanmıştır. Her bantta belirtilen mg dozda ilacın 2 katı kadar ilaç mevcuttur bu sayede bant 24 saatten uzun kaldığında bile yavaş salınımına devam eder. (15)

Transdermal kullanımında göz önüne alınması gereken bir konu da ısıdır. Sıcaklık arttıkça bandın cilde perfüzyonu ve ilaç salınım hızı artmaktadır. Bu da ilaç tolerabilite ve güvenliğini etkileyebilir. (16)

Transdermal bant kullanımında dermatolojik yan etkiler söz konusu olabilir. Bunlar immünolojik veya non immünolojik olabilir. En sık görülen bandın çıkarma döneminde lokal kaşıntı ile ortaya çıkan irritan kontakt dermatittir. Epiderminin immünolojik olmayan irritasyonu ile ortaya çıkar. Lokal steroidli kremlerle çözülür. Alerjik kontakt dermatit ise daha nadir ortaya çıkan bantın içindeki herhangi bir maddeye karşı gelişen tip 4 gecikmiş tip alerjik reaksiyondur. Sıklıkla birkaç uygulamadan sonra ortaya çıkan, bant çıktıktan 24 saat sonrasına kadar devam eden, çevresi eritem ve ödem olan veziküller ile karakterizedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Alerjik reaksiyonlar, ürtikeryal lezyonlar, foto-irritasyon, Steven's Johnsons sendromu ilacı bırakma endikasyonudur. (16-17)

Investigation of transdermal exelon in alzheimers disease (IDEAL) çalışmasında 9.5 mg dozda oldukça iyi tolarebilite saptanmış. En sık lokalize immün olmayan kaşıntı kızarıklık şeklinde lezyonlar görülmüş ancak sadece %2 oranında ilaç kesilmiş.

ACTivites (ACTION) çalışmasında yine %25'ten daha az hastada deri reaksiyonları görülmüştür.

Deri reaksiyonları azaltmak için hasta yakınlarına lokalize soğuk kompres uygulaması, nemlendirici krem kullanmaları, kaşıntı yerine topikal kortikosteroid uygulanması yan etki insidansını azaltacaktır. Ayrıca bant uygulamadan hemen önce sabun ve alkol bazlı temizleyicilerin kullanılmaması da hatırlatılmalıdır. (18-19)

Gastrointestinal yan etkiler açısından bakıldığında bulantı, kusma, karın ağrısı sık görülür ancak zamanla bu yan etkiler azalmaktadır ancak kilo kaybı doz artışını takiben ortalama 24. haftadan itibaren artmaya başlar.

Rivastigmin ile yapılmış üç ana çalışma verilerine göre IDEAL çalışmasında bazal kilosunun %7 ve üstü kadar kaybı değerlendirildiğinde 17.4 mg/gün dozunda kullanan hastaların %12'si etkilenmiş bulunmuştur. 9.5 mg/gün %8, plasebo oranı %6 olarak saptanmıştır.

OPTIMA çalışmasında ise kilo kaybından etkilenen hasta oranı daha yüksektir. Bu çalışmada kilo kaybından etkilenen hasta oranı 9.5 mg/gün kullanan hastalarda %15.2 , 13.3 mg/gün dozunda ise %18.6 olarak saptanmıştır.

ACTION çalışmasında da yine benzer olarak 13.3 mg/gün kullanan hastalarda %14 olarak saptanmıştır.

Bu verilerin ışığında doz artımı ve maksimum doz takibi yapılırken kilo kaybı mutlaka takip edilmelidir.

Bant kullanımı yan etkiler açısından oldukça konforlu olmasının yanında kullanım yönergesinin hasta veya bakımverene mutlaka ayrıntılı ve dikkati anlatılması gerekir. Bantlar üzerinde belirtilen doz 24 saatte salınan doz olmakla birlikte bu dozun iki katını içerdiği için uygun şekilde uygulanmadığında toksik olabilir. Birden fazla bant uygulandığında hipersalivasyon, miyozis, bradikardi, bulantı, kusma, ishal ve buna bağlı ciddi dehidratasyon ortaya çıkabilir.

OPTIMA çalışması ile değerlendirilen kardiyak yan etkilerden en sık görüleni herhangi bir kardiyak veya kardiyovasküler yan etkiye sebep olmayan EKG değişiklikleridir. (20) Günlük 9.5 mg/gün kullanan hastalarda 4. Hafta sonunda yapılan kardiyovasküler kontrollerde başlangıçtan farklı kan basıncı düzeyi veya EKG değişikliği saptanmamıştır. (21)

Rivastigmin kullanırken ekstrapiramidal sendromlar ve krampların görülme sıklığı diğer asetilkolinesteraz inhibitörlerine göre daha azdır çünkü rivastigmin asetilkolinesteraz santral G1 subtipini inhibe eder.

Pisa sendromu rivastigmin kullanımında ortaya çıkan nadir bir yan etkidir. Dopaminerjik kolinerjik imbalans ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu sendromda baş ve gövdenin bir yöne anormal fleksiyonu ve gövdenin aksiyal rotasyonu ile karakterizedir. (22) Oral veya bant formu ile ortaya çıkabilir ve rivastigmin dozu azaltıldığında veya ilaç kesildiğinde düzelir. (23)

Özellikle dopaminerjik yıkımın fazla olması nedeniyle Parkinson hastalığı demansında rivastigmin kullanımında Pisa sendromu açısından dikkatli olunmalıdır. (24,25)

Sonuç olarak bant formu FDA tarafından Alzheimer hastalığının tüm evreleri için onay almıştır. Bant formunun kullanımı sayesinde hasta uyum oranı ve bakıcı memnuniyeti artmıştır. (26) En sık görülen yan etkisi immünolojik olmayan deri reaksiyonları olup kontrol edilebilir. Kullanımı esnasında en önemli vurgulanması ve hasta ve yakınına belirtilmesi gereken husus günde sadece bir bant uygulanması olmalıdır çünkü içerdiği ilaç dozu nedeniyle fatal riskler taşımaktadır. İlerleyen süreçte günlük uygulama yerine haftalık olarak uygulanabilen bantların piyasaya girmesi için çalışmalar yapılmaktadır.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Referanslar

1. Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, et al. World Alzheimer Report 2016: Improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future. London: Alzheimer's Disease International, 2016, p.131.
2. Xu J, Murphy S, Kochanek K, et al. Mortality in the United States, 2015. NCHS Data Brief, No. 267. Hyattsville, MD: National Center for Health statistics, 2016.
3. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 325–373
4. Rogan S, Lippa CF. Alzheimer's disease and other dementias: a review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2002;17(1):11–17. [PubMed] [Google Scholar]
5. Nordberg A, Ballard C, Bullock R, Darreh-Shori T, Somogyi M. A review of butyrylcholinesterase as a therapeutic target in the treatment of Alzheimer's disease. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2013;15(2) ii:CC.12r01412. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. Rivastigmine (Exelon®) summary of product characteristics [Accessed November 21, 2016]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
7. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivancov LS, et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol.* 2003;60(12):1745–1748. [PubMed] [Google Scholar]
8. Gottwald MD, Rozanski RI. Rivastigmine, a brain-region selective ace-tylcholinesterase inhibitor for treating Alzheimer's disease: review and current status. *Expert Opin Investig Drugs.* 1999;8(10):1673–1682. [PubMed] [Google Scholar]
9. Mesulam M, Guillozet A, Shaw P, Quinn B. Widely spread butyrylcholinesterase can hydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain. *Neurobiol Dis.* 2002;9(1):88–93. [PubMed] [Google Scholar]
10. Mercier F, Lefèvre G, Huang HL, Schmidli H, Amzal B, Appel-Dingemanse S. Rivastigmine exposure provided by a transdermal patch versus capsules. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(12):3199–3204. [PubMed] [Google Scholar]
11. Winblad B, Machado JC. Use of rivastigmine transdermal patch in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Deliv.* 2008;5(12):1377–1386. [PubMed] [Google Scholar]
12. Rivastigmine (Exelon®) summary of product characteristics [Accessed November 21, 2016]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
13. Greig NH, Utsuki T, Yu Q, et al. A new therapeutic target in Alzheimer's disease treatment: attention to butyrylcholinesterase. *Curr Med Res Opin.* 2001;17(3):159–165. [PubMed] [Google Scholar]
14. Rivastigmine (Exelon®) summary of product characteristics [Accessed November 21, 2016]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
15. Bullock R, Lane R. Executive dyscontrol in dementia, with emphasis on subcortical pathology and the role of butyrylcholinesterase. *Curr Alzheimer Res.* 2007;4(3):277–293. [PubMed] [Google Scholar]
16. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J, ENA 713 B352 Study A randomised trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Ger Psychopharmacol.* 1998;1:55–65. [Google Scholar]
17. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ.* 1999;318(7184):633–638. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
18. Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, Meng X, Somogyi M. A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS Neurosci Ther.* 2013;19(10):745–752. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19. Isaacson RS, Ferris S, Velting DM, Meng X. Cognitive efficacy (SIB) of 13.3 versus 4.6 mg/24 h rivastigmine patch in severe Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2016;31(3):270–277. [PubMed] [Google Scholar]
20. Xie W, Stribley JA, Chatonnet A, et al. Postnatal developmental delay and supersensitivity to organophosp-

# KONUŞMA METİNLERİ

- hate in gene-targeted mice lacking acetylcholinesterase. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;293(3):896–902. [PubMed] [Google Scholar]
21. Rombouts SA, Barkhof F, van Meel CS, Scheltens P. Alterations in brain activation during cholinergic enhancement with rivastigmine in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(6):665–671. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
  22. Kaasinen V, Någren K, Järvenpää T, et al. Regional effects of donepezil and rivastigmine on cortical acetylcholinesterase activity in Alzheimer's disease. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(6):615–620. [PubMed] [Google Scholar]
  23. Eskander MF, Nagykerly NG, Leung EY, Khelghati B, Geula C. Rivastigmine is a potent inhibitor of acetyl- and butyrylcholinesterase in Alzheimer's plaques and tangles. *Brain Res.* 2005;1060(1–2):144–152. [PubMed] [Google Scholar]
  24. Parnetti L, Chiasserini D, Andreasson U, et al. Changes in CSF acetyl- and butyrylcholinesterase activity after long-term treatment with AChE inhibitors in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.* 2011;124(2):122–129. [PubMed] [Google Scholar]
  25. Wang Z, Jiang Y, Wang X, et al. Butyrylcholinesterase K variant and Alzheimer's disease risk: a meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2015;21:1408–1413. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
  26. Bullock R, Bergman H, Touchon J, et al. Effect of age on response to rivastigmine or donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(3):483–494. [PubMed] [Google Scholar]

# KONUŞMA METİNLERİ

## EPİLEPSİ İLAÇLARINDA YAN ETKİLER NELERDİR? TAKİP NASIL OLMALI?

ULUFER ÇELEBİ

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ABD

Tüm antiepileptik ilaçların ortak özelliği epileptik nöbetleri baskılama potansiyeline sahip olmalarıdır. Bununla beraber antiepileptik ilaçların çok sayıda farklı farmakolojik özellikleri mevcuttur. Bu sayede epilepsi tanılı hastaların bireysel özellikleri ve eşlik eden hastalıkları dikkate alınarak uygun antiepileptik tedaviyi seçme olanağı bulunur. Antiepileptik ilaç seçiminde ilaçların farmakokinetik özellikleri, ilaç etkileşimleri, yan etki profilleri ve toksik özellikleri dikkate alınır. Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve valproik asit gibi eski ilaçlardan farklı olarak, yeni antiepileptik ilaçlar daha basit farmakokinetik özelliklere sahiptirler ve karaciğer metabolizması üzerindeki etkileri daha sınırlıdır. Bu durum genel olarak daha düşük yan etki profili ve ilaç etkileşimine, ilaç serum düzeyi monitorizasyon ihtiyacının azalmasına, günde bir veya iki kez uygulama kolaylığına olanak sağlar.

Antiepileptik ilaçların yan etkilerini, günümüzde epilepsi tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar özelinde değerlendirerek, hastaların takibinde dikkat edilmesi gereken klinik belirtiler, muayene bulguları ve laboratuvar parametrelerini gözden geçireceğiz.

### **Voltaj-bağımlı Sodyum Kanalları Üzerinden Antiepileptik Etki Gösteren İlaçlar:**

#### **Karbamazepin:**

Karbamazepin, fokal ve jeneralize epileptik nöbetlerin kontrolünde etkin, geniş spektrumlu ve kullanımı yaygın olan bir antiepileptiktir. Sodyum kanal blokajı yapar. Yalnızca ağızdan kullanılır. Karaciğerde metabolize olur. Hepatik mikrozomal enzimler üzerine indüksiyon yapar, bu nedenle kendi metabolizmasını hızlandırır (otoindüksiyon). Maksimum otoindüksiyonun ortaya çıkması 3-4 haftayı bulmaktadır. (Tedavi başlangıcında erişkinde 18-55 saat olan plazma eliminasyon yarılanma ömrü birkaç hafta içinde 8-20 saate düşmektedir) Karbamazepin indüklediği enzimler tarafından metabolize olan diğer antiepileptiklerin metabolizmasını da hızlandırır (heteroindüksiyon).

Tedaviye başlama dozu oral yolla 2-3 mg/kg/gündür (genellikle çoğu hasta için 100-200 mg/gün). Günlük total doz iki, üç veya dört eşit doza bölünerek uygulanır. Günlük doz beş günde bir arttırılarak yaklaşık 10 mg/kg/günlük doza ulaşılır (800-1200 mg/gün). Karbamazepinin hızlı-salınımlı formları kullanılacaksa günde 3 kez uygulanması önerilir. Yavaş-salınımlı oral formların kullanımı, günde iki kez uygulama kolaylığı ve daha kararlı ilaç serum düzeyi sağlama olanağı sunar.

Serum karbamazepin düzeyleri başlangıçta 3, 6 ve 9. haftalarda ölçülmelidir. Hedef serum karbamazepin düzeyi 4-12 µg/ml'dir. Yan etkiler genellikle 10-12 µg/ml serum ilaç düzeyinin üzerinde ortaya çıkar. Klinik izlem sürecinde uygun ve sabit serum karbamazepin düzeyine ulaşana dek yaklaşık iki ayda bir serum ilaç düzeyi monitorizasyonu gerekli olmaktadır.

En sık görülen doz ilişkili yan etkiler, sersemlik hissi, bulantı, baş ağrısı, diplopi, denge bozukluğu, diare, bulanık görme, sıvı retansiyonu ve ataksidir. Kronik veya idiyosenkratik yan etkiler; kaşıntı, deri döküntüsü, anoreksi, trombositopeni, aplastik anemi, karaciğer yetmezliği, pankreatit, hiponatremi, osteomalazi, davranış bozukluğu, tikler ve Stevens-Johnson sendromu olarak sıralanabilir. İyi seyirli cilt döküntüleri karbamazepinin kesilmesiyle kaybo-

# KONUŞMA METİNLERİ

Diğer antiepileptiklerden okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital, lamotrijin ile de çapraz reaksiyonların gelişme riski yüksektir. Bu nedenle karbamazepin kesilerek bu antiepileptik tedavilerden birine geçilmesi durumunda cilde ait yan etki çıkma olasılığı fazladır. Karbamazepin kullanımıyla yaşamı tehdit eden aşırı duyarlılık reaksiyonu seyrek olarak görülebilmektedir.

Lökopeni genellikle tedaviye başlandıktan sonraki ilk 3 ayda ortaya çıkar. Lökosit değerleri genellikle ılımlı bir düşüş gösterir, geçici olabilir ve 3000/ $\mu$ L'nin altına düşmedikçe karbamazepin tedavisinin sonlandırılmasını gerektirmez. Özellikle ilk 3 aylık tedavi döneminde lökosit değerlerinin düzenli izlemi önem taşır. Lökosit sayımı 3000/ $\mu$ L'nin altına düştüğünde veya nötrofil sayımı 1000/ $\mu$ L'nin altına düştüğünde yakın dönem kan sayımı kontrolleri planlanarak karbamazepin dozu azaltılabilir veya karbamazepin sonlandırılabilir.

Karbamazepin tedavisinin ilk 3-4 ayında ortaya çıkabilen ve doz bağımlı olmayan idiyosenkratik yan etkilerden biri de pansitopenidir. Trombositopeni, aplastik anemi, agranülositoz hızlı başlangıç gösterirler ve bu nedenle laboratuvar izlemiyle tespit edebilmek için hastanın kan sayımı değerlerini günlük tetkik etmek gerekir, ancak bu pratik bir yaklaşım değildir. Rutin kan sayımı kontrolleri pansitopeni tespitinde yetersiz kalacağından, hastaların laboratuvar parametreleri açısından düzenli takiplerinin yanısıra, aplastik anemi riski açısından bulgu ve belirtiler konusunda bilgilendirilmeleri ve klinisyen olarak da bu belirtiler konusunda dikkatli olunması büyük önem taşımaktadır. Mukozal kanamalar, yorgunluk, kardiyopulmoner bulgular, sık gelişen enfeksiyonlar bu bulgular dandır ve ortaya çıkmaları halinde hastaların hızla değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Hiponatremi ileri dönemde ortaya çıkan bir yan etkidir, özellikle yaşlı epilepsi hasta grubunda yakın izlem gerektirir.

Karbamazepin, diğer antiepileptik ilaçların çoğu ile karşılaştırıldığında bilişsel fonksiyonları daha az etkilemektedir.

Oral kontraseptif ilaçların birçoğunun etkinliğini karbamazepin azaltabilmektedir. Epilepsi tanılı kadınların doğum kontrol yöntemi seçiminde, ilaç etkileşimlerinin neden olabileceği sonuçlar dikkate alınmalı ve alternatif doğum kontrol yöntemleri değerlendirilmelidir.

Karbamazepin kullanan erkek hastalarda seksüel disfonksiyon görülme sıklığı ve düşük testosteron düzeylerine sahip olma riski daha yüksektir. Karbamazepin sonlandırılırsa bu etki geri dönüşümlü olabilir.

Gebe kalan epilepsi hastalarının karbamazepin kullanmaları durumunda yenidoğan bebeklerinde kanamalar görülebilmektedir. Profilaksizde K vitamini kullanılır.

Karbamazepin absans ve miyoklonik nöbetleri arttırır, tanı aşamasında nöbet tipinin doğru değerlendirilmesi ve tedaviyi planlarken nöbet tipine uygun antiepileptik seçimi çok önemlidir.

## **Okskarbazepin:**

Okskarbazepin fokal ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerde etkindir ve bu grup nöbetlerin kontrolünde ilk tercih antiepileptikler arasındadır. Miyoklonik ve absans nöbetleri arttırabilir. Ağız yoluyla alınır, gastrointestinal sistemden tama yakın emilir. Karaciğerde metabolize olur. Etki mekanizması açısından karbamazepine benzer, farmakokinetik özellikleri ve yan etkileri açısından farklılık gösterir ve genellikle karbamazepinden daha iyi tolere edilir. Otoindüksiyon yapmaz, bu nedenle 8-15 saat olan eliminasyon yarılanma ömrü ilacın kronik kullanımıyla azalmaz. Hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu sınırlıdır ancak oral kontraseptiflerin etkisini azaltmaktadır, diğer kontrasepsiyon yöntemlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

Erişkinlerde okskarbazepin monoterapisi günde iki veya üç bölünmüş dozda verilmek üzere 300-600 mg/gün başlanır ve gerekli görüldüğünde 900-3000 mg/gün dozuna yükseltir. Hızlı nöbet kontrolünün gerekli olduğu durumlarda 30 mg/kg oral yükleme dozu güvenlidir ve genellikle iyi tolere edilir.

Okskarbazepinin en sık yan etkileri baş ağrısı, uyku hali, sersemlik hissi, döküntü, başdönmesi, bulantı, ataksi, çift görme ve hiponatremidir. Alerjik yan etkileri karbamazepinle görüldüğünden daha azdır.



# KONUŞMA METİNLERİ

Nadir ancak ciddi hipersensitivite reaksiyonları (multiorgan hipersensitivitesi, Stevens- Johnson Sendromu) genellikle okskarbazepin tedavisine başlandıktan sonraki ilk birkaç haftada görülebilmektedir. Anafaksi veya anjiyoödem de okskarbazepinin ilk veya sonraki dozlarıyla ortaya çıkabilmektedir. Hipersensitivite reaksiyonlarının ortaya çıkması ivedilikle ve kalıcı olarak ilacın sonlandırılmasını gerektirir.

Okskarbazepinle pansitopeni, lökopeni, agranülositoz nadir olarak rapor edilmiştir.

Okskarbazepin tedavisinin, karbamazepinle karşılaştırıldığında hiponatremiye daha sık yol açtığı bildirilmiştir. Hiponatremi okskarbazepin tedavisi başlandıktan sonraki ilk birkaç ayda yavaş bir seyirle ortaya çıkabilir ve çoğu hastada asemptomatiktir. Klinik bulguların ortaya çıkmasında hiponatreminin şiddeti de etkili olmakla beraber özellikle hızlı hiponatremi gelişimi risk yaratmaktadır. Hızlı ve ciddi hiponatremi gelişimiyle başağrısı, uyku hali, serebral ödem, ensefalopati ve epileptik nöbetler ortaya çıkabilmektedir.

Okskarbazepin veya karbamazepin tedavisine başlamadan hemen önce ve etkin serum ilaç düzeyi sağlandığında birer kez serum sodyum düzeyi görülmelidir. Kronik dönem kullanımında hastanın klinik bulguları hiponatremi düşündürdüğünde serum sodyum düzeyi yeniden değerlendirilmelidir.

Genellikle okskarbazepin ilişkili hiponatremi hafif, asemptomatik ve geri dönüşümlü olmaya meyillidir. Hiponatremi nedeniyle tedavi sonlandırma çok nadiren gerekmektedir. Hafif ve orta düzeydeki hiponatremi sıvı kısıtlaması ile izlenir. Hasta için uygun görülürse beraberinde tuz alımının artırılması önerilebilir. Hasta sıvı kısıtlamasına uyum sağlayamıyorsa veya ciddi düzeyde ve semptomatik hiponatremi mevcutsa alternatif bir antiepileptik tedaviye değişim planlanmalıdır.

Okskarbazepin veya karbamazepin kullanan hasta yaşlıysa, birden çok antiepileptik kullanıyorsa, hastanın antihipertansif veya diüretik kullanımı mevcutsa, daha önceye ait ilaç yan etkisiyle ortaya çıkan hiponatremi öyküsü varsa hiponatremi gelişim riskinin daha yüksek olacağını dikkate almak gerekir.

## **Fenitoin:**

Fenitoin, en sık kullanılan antiepileptik ilaçlar arasındadır. Fokal ve jeneralize epileptik nöbetlerde etkin, geniş spektrumlu bir antiepileptiktir. Status epileptikus tedavisinde tercih edilir. Beyin ameliyatlarından sonra profilaktik olarak da kullanılmaktadır. Miyoklonik ve absans nöbetleri ağırlaştırabilir.

Karaciğerde metabolize olur. Ucuz olması ve intravenöz formunun piyasada kolay bulunması nedeniyle jeneralize konvulsif status epileptikus tedavisinde tercih edilir.

Fenitoin oral ve intravenöz yolla uygulanabilir. Günlük idame dozu günde iki bölünmüş dozda verilmek üzere toplam 200-400 mg/gün'dür. Etkin ilaç doz aralığı 10-20 µg/ml'dir. Genellikle serum ilaç düzeyi 20 µg/ml'nin üzerine çıktığında toksik etkiye ait bulgular ortaya çıkar.

Serum fenitoin düzeyi ölçümünün kolay yapılabilirliği, ilaca yanıtın bireysel değişkenlik göstermesi, doz bağımlı akut gelişen toksik etkilerin varlığı fenitoinle ilgili çok sayıda çalışma yapılmasına olanak sağlamıştır. Doza bağlı ortaya çıkan ve sık görülen yan etkiler, nistagmus, başdönmesi, ataksi, diplopi, bulanık görme, sedasyon, konfüzyon olarak sıralanabilir. Dişeti hiperplazisi, hirsutizm, kaba yüz görünümü, dupuytren kontraktürü, folik asit eksikliği, periferik nöropati ve osteoporoz kronik dönem yan etkileri olarak dikkat çeker. Daha nadir olarak görülen ancak ciddi olan yan etkiler aplastik anemi, trombositopeni, lökopeni, nefropati, lenfadenopati, hepatotoksisite, ilaç hipersensitivite sendromu ve pankreatittir. Fenitoin, tedavi başlangıcının özellikle ilk sekiz haftasında gelişen Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmalar fenitoinin bilişsel fonksiyonları bozabildiğini ancak bu etkinin geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir.

Dişeti hiperplazisi uzun süreli kullanımda olguların yaklaşık beşte birinde gelişmektedir, iyi ağız hijyeni ile bu yan etkinin azaltılabileceği unutulmamalıdır. Bir çalışmada fenitoin kullanan hastalarda 0.5 mg/gün folik asit desteğinin gingival hiperplazi sıklığında azalma ile ilişkili bulunduğu rapor edilmiştir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Fenitoin kemik ve mineral metabolizmasında değişiklik, vitamin D katabolizmasında artış ve osteoporoz ile ilişkilidir. Bu nedenle kronik fenitoin kullanımı olan hastalarda kemik mineral yoğunluğunun takibi, vitamin D ve kalsiyum desteğinin planlanması gerekmektedir.

Fenitoin, oral kontraseptif ilaçların çoğunun etkisini azaltır, bu nedenle alternatif kontrasepsiyon yöntemleri değerlendirilmelidir.

Fenitoin kullanan erkek hastalarda kontrol grubuna göre yaş-ilişkili seksüel disfonksiyon ve düşük testesteron düzeyleri daha sık görülmüştür.

Fenitoinin hepatik enzim indüksiyonu yaptığı ve diğer ilaçların metabolizmasını bu yolla etkilediği unutulmamalıdır.

Status epileptikus tedavisinde 50 mg/dk'dan hızlı intravenöz infüzyon uygulanması halinde fenitoin kardiyak aritmi, hipotansiyon ve santral sinir sistemi depresyonuna yol açabilir. Fenitoin 25 mg/dk hızında güvenle kullanılabilir.

Gebe kalan anne adaylarının fenitoin kullanmaları durumunda yenidoğan bebeklerinde hipoproteinemi ve kanamalar görülebilmektedir. Profilaksizde Kvitamini kullanılması uygundur.

## Lamotrijin:

Lamotrijin, geniş antiepileptik etki spektrumuna sahiptir. Primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde, fokal epileptik nöbetlerde ve sekonder jeneralize nöbetlerde monoterapide ve kombine tedavilerde kullanımı uygundur. Genellikle miyoklonik nöbetleri olan olguların birçoğunda başarılı sonuçlar elde edilmektedir ancak lamotrijinin miyoklonileri arttırma riski de akılda bulundurulmalıdır. Miyoklonik nöbetlerde artış görülmesi halinde lamotrijin dozu azaltımı veya sonlandırılması planlanır, tablo geri dönüşümlüdür.

Lamotrijin, oral yolla verildiğinde hızlı ve tam olarak emilir.

Tedaviye düşük dozda (25-50 mg/gün) başlanması ve haftalık artışlarla ortalama günlük doza (100-400 mg/gün) bir iki ay içinde ulaşılması planlanmalıdır. Toplam günlük doz iki eşit doz halinde on iki saatte bir verilir. Yavaş doz titrasyonu önemlidir, özellikle deri döküntüsü yan etkisinin tedaviye yüksek dozlarda başlanan hastalarda görüldüğü bildirilmiştir. Lamotrijin monoterapisinde hedef doz genellikle 250-300 mg/gün'dür.

Lamotrijin enzim indüksiyonu yapan ilaçlarla (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital) birlikte kullanıldığında yarılanma ömrü kısalır, lamotrijin serum düzeyi düşer. Yaşlı hastalarda ise karaciğer metabolizması zayıflar. Bu nedenle yaşlı hastalarda, genç hastalara göre aynı doz lamotrijin ile daha yüksek lamotrijin serum düzeyleri oluşur. Bu durum yaşlı hastalarda lamotrijin ile tedavi sırasında yan etki sıklığının artmasına neden olur.

Lamotrijin valproik asitle birlikte alındığında, valproik asitin lamotrijin glukuronidasyonunu engellemesi nedeniyle serum lamotrijin düzeyleri yükselir. Bu nedenle valproik asite ek olarak lamotrijin tedavisi başlanması planlanıyorsa ilk 2 hafta günde 25 mg, sonraki iki hafta süresince günde 25 mg kullanılır. Klinik izleme birlikte, gerekli görülmesi durumunda, bir-iki haftada bir lamotrijin dozu 25 mg arttırılarak 100-150 mg/gün'e yükseltilebilir. İlaç etkileşimleri politerapidenden monoterapiye geçerken de dikkate alınmalı ve lamotrijin serum düzeyini arttıran ek ilacın sonlandırılması planlandığında, diğer ilacın kesilmesi sırasında lamotrijin serum düzeyinin de düşeceği göz önünde bulundurulmalı, gerekli görülen lamotrijin doz artışı planlanmalıdır.

Doza bağlı yan etkiler, diplopi, sersemlik hissi, ataksi, uyku hali, bulanık görme, bulantı, kusma, uykusuzluk, tremor ve baş ağrısı olarak sıralanabilir. Doza bağlı yan etkiler görüldüğünde, hasta monitorize edilir, intravenöz hidrasyon yapılır ve antiepileptik ilaç dozu azaltılır, klinik gereklilik halinde antiepileptik ilaç sonlandırılır.

İdiyosenkratik yan etkilerden deri döküntüsü sık görülmemekle birlikte ortaya çıkabilecek tabloların ciddiyeti nedeniyle dikkat gerektirir. Tedavinin ilk bir iki ayında hastaların yaklaşık %10'unda deri döküntüsü ortaya çıkabilir, bu durum genellikle ilacın sonlandırılmasına neden olmaktadır. Lamotrijin tedavisi başlangıcında tesadüfen ortaya çıkmış ve lamotrijin ile ilişkisiz deri döküntüsü görülebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta deri

# KONUŞMA METİNLERİ

döküntüsü ile başvurduğunda, dermatoloji uzmanının hastayı değerlendirmesi uygun olur. Tablonun ilaç yan etkisi olmadığı kanaatine varılırsa ilaca ara vermeksizin tedavinin sürdürülmesine karar verilebilir. Hasta ve yakınları bilgilendirilmeli, dermatoloji ve nöroloji uzmanlarınca yakın izleme alınmalıdır.

İlaç hipersensitivite sendromu karakteristik bulgularının nöroloji uzmanlarınca da bilinmesi önemlidir. Ateş ilk bulgudur, lenfadenopati, deri-mukoza lezyonları (makülopapüler/morbiliform, ekfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Stevens-Johnson, toksik epidermal nekroliz, periorbital ödem, yüzde ödem), farenjit, organ tutulumu (hepatit, renal, pulmoner tutulum), hematolojik bulgular (lökositoz, koagülopati, aplastik anemi, lenfoma), miyalji-artralji görülebilir. Antiepileptik tedavinin özellikle ilk üç ayında gelişen deri döküntülerinin ayırıcı tanısında ilaç hipersensitivite sendromu düşünülmeli ve cilt lezyonlarına ateş ve lenfadenopatinin eşlik etmesi halinde derhal şüpheli ilaç kesilmeli, gerekli muayene ve laboratuvar değerlendirme ile hastanın takip ve monitorizasyonu planlanmalıdır.

İlacın sonlandırılması prognozda önemli yer tutmakla beraber tablonun gerilemesinde yeterli olmayabilir. Bu durumda semptomlara yönelik destek tedavisinin yanısıra sistemik kortikosteroid veya diğer immunsupresan tedaviler başlanmalıdır. Hepatik, renal ve hematolojik parametrelerin monitorizasyonu için hasta klinikte yatırılarak izlenmelidir. Tablo geriledikten sonra çapraz reaksiyona yol açmayacak uygun bir antiepileptik ilaç seçilmelidir. Aromatik antiepileptikler (fenitoin, karbamazepin, primidon ve fenobarbital) genellikle ilaç hipersensitivite sendromu ile ilişkili olduklarından, cilde ait yan etki görülen hastalarda tercih edilmemelidirler. Valproik asit, benzodiyazepinler, gabapentin veya topiramamat ilaç hipersensitivite sendromu riski düşük antiepileptiklerdir, alternatif tedavi olarak seçilebilirler. Valproik asitin de hepatotoksik yan etkisinin olabileceği, nadiren şiddetli cilt reaksiyonlarına yol açabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Özellikle vurgulanmalıdır ki, lamotrijinle tedaviye düşük doz ile başlanması ve yavaş titrasyon deri döküntüsü gelişme riskini büyük ölçüde azaltmaktadır. Stevens-Johnson sendromu, kilo kaybı, aplastik anemi, trombositopeni, pansitopeni, nötropeni ve dissemine intravasküler koagülasyon ortaya çıkabilen yan etkilerdir.

Oral kontraseptif ilaçlar (östrojen-progesteron kombine preparatlar) ve hormon replasman tedavisi lamotrijin atılımını arttırır ve lamotrijin serum düzeylerini düşürürler. Lamotrijin de birlikte kullanılmaları durumunda östrojen-progesteron kombine preparatların etkinliğini azaltır.

## **Lakozamid:**

Fokal epileptik nöbetlerde ve sekonder jeneralizasyon gösteren fokal nöbetlerde monoterapi veya ek ilaç olarak kullanılır.

Oral yolla alındığında tam emilim gerçekleşir. Renal yolla atılır. Tedaviye genellikle 100 mg/gün dozla başlanır. 200-400 mg/gün olarak iki bölünmüş dozda sürdürülür. Genellikle iyi tolere edilir.

En sık görülen yan etkiler, uyku hali, sersemlik hissi, başdönmesi, başağrısı, bulantı, çift görme olarak rapor edilmiştir. Doz bağımlı olarak EKG'de PR interval uzamasına yol açabilmektedir. Kardiyak ileti bloğu olan hastalarda, ciddi iskemik veya yapısal kalp hastalığı olanlarda, dikkatle ve EKG takipleriyle reçete edilebilir.

## **Zonisamid:**

Sıklıkla dirençli fokal epilepsi tanılı erişkin hastalarda ek ilaç olarak kullanılmaktadır. Randomize-kontrollü çalışmalarla geniş spektrumlu bir antiepileptik olduğu; fokal ve jeneralize epileptik hastaların tedavisinde ek ilaç olarak efektif olduğu gösterilmiştir. Miyoklonik nöbetler üzerine de etkilidir. Tedaviye genellikle 100-200 mg/gün dozla başlanır. Günlük 400-600 mg doz önerilmektedir.

Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler; uyku hali, sersemlik hissi, ataksi, başağrısı, irritabilite, ajitasyon, anoreksi, kilo kaybı, bulantı, konfüzyon, konsantrasyon güçlüğü, hafıza kaybı, depresyon, karın ağrısı, konuşma bozukluğu, psikoz olarak sıralanabilir. Bu yan etkilerin çoğu kendi kendini sınırlamaktadır. Tedaviye 4-8 hafta süresince yavaş titrasyon ile başlamak yan etki görülme riskini azaltır. Hastanın özgeçmişinde psikiyatrik hastalık varlığı

# KONUŞMA METİNLERİ

psikiyatrik yan etkilerin ortaya çıkmasında bir risk faktörüdür. Deri döküntüsü, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, aplastik anemi, agranülositoz, nefrolitiazis de idiyosenkratik veya kronik dönem yan etkilerindendir.

## **GABA Aktivitesini Arttıran Antiepileptikler:**

### **Benzodiazepinler: (klobazam, klonazepam, diazepam, lorazepam)**

Benzodiazepinlerin uzun süre kullanımlarında etkinliklerine tolerans geliştiğinden, epilepsi tedavisinde kronik dönem kullanımları sınırlı kalmaktadır. Yan etkileri sedasyon, iritabilite, ataksi ve depresyonu içerir. Benzodiazepin tedavisinin ani sonlandırılması, çekilme nöbetlerine neden olabilir.

### **Klobazam:**

Belirgin antiepileptik etkisi ve göreceli olarak sedasyon etkisinin az olması nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir benzodiazepin türevidir. Bütün benzodiazepinler gibi nöbet önleme tedavisinde ilk seçenek ilaçlar arasında yer almaz, dirençli epilepsi olgularında ikinci veya üçüncü ilaç olarak tercih edilmektedir.

Yan etki olarak yorgunluk ve davranış değişiklikleri görülebilir. Daha nadir olarak dizatri, enfeksiyonlar, kabızlık ortaya çıkabilir. Diğer antiepileptiklerle beraber kullanımında Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz görülen olgular bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar tedavinin her döneminde görülebilmekle birlikte sıklıkla tedavinin ilk sekiz haftasında meydana gelir. Erken tanı ve müdahale önemlidir.

### **Fenobarbital:**

En eski antiepileptik ilaçlardan olduğu halde halen kullanımı süren fenobarbital, jeneralize ve fokal nöbetlerde etkindir. En sık yan etkileri uyku hali, yorgunluktur. Bu yan etkiler düşük dozlarda bile ortaya çıkabilmektedir. Uzun süre kullanımlarında bu etkilere kısmen tolerans gelişebilmektedir. Oral kontraseptif ilaçların etkisini azaltabilir. Fenobarbital kullanmakta olan hastaların tedavileri sonlandırılırken çok yavaş doz azaltımı yapılması gerekir. Ani ilaç kesilmesi nöbetlerde artışa neden olmaktadır.

## **Birden Fazla Etki Mekanizmasına Sahip Antiepileptik İlaçlar:**

### **Topiramate:**

Fokal nöbetlerin tedavisinde monoterapi ve ek ilaç olarak kullanılır. Primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde, Lennox-Gastaut sendromu ve Dravet sendromunda da kullanılır.

Tedaviye ilk bir hafta boyunca 50 mg/gün dozunda başlanır, haftalık 50 mg artışla etkin doza çıkarılır.

Genellikle iyi tolere edilen bir ilaç olmakla birlikte tedavi sonlandırmayı gerektirecek düzeyde bilişsel fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Konsantrasyon güçlüğü, kelime bulmada zorlanma görülebilir. Tedavi dozunun azaltılması veya gerekli görülmesi halinde topiramatin sonlandırılması ile bilişsel fonksiyonlardaki bozukluk düzelme gösterir.

Kilo kaybı sık görülür ve ilaç dozu ile ilişkilidir. Yağ dokusu kaybı görülür ve bu durum azalmış kalori alımı ile ilişkilidir. Çalışmalar kronik dönemde ilacın iki üç yıl kullanımı sonrası kilo kaybının stabilize olduğunu göstermiştir.

Diğer yan etkiler, pareteziler, baş ağrısı, yorgunluk, duyu durum değişiklikleri ve depresyondur. Yan etkilerin birçoğu tedavinin sürdürülmesiyle gerileme gösterir. Pareteziler ve kilo kaybı devam edebilir. Tedavi başlangıcında topiramatin yavaş titre edilmesi, ilaç toleransını iyileştirir.

Topiramate kullanan hastalarda metabolik asidoz, takipne ve kalsiyum fosfat böbrek taşı görülebilir.

### **Valproik Asit (Valproate)**

Primer jeneralize tonik klonik, absans ve miyoklonik nöbetlerin tedavisinde, fotosensitif epilepside, uyanmada "grand mal" epilepsisinde ve fokal epilepsilerde etkinliği yüksek bir antiepileptiktir. Erişkinlerde eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 12 saattir. Tedaviye başladıktan sonra kararlı duruma ulaşma zamanı yaklaşık 4 gündür. Yetişkin dozu 500-3000 mg/gün'dür.

# KONUŞMA METİNLERİ

Yan etkileri; saç dökülmesi, tremor, insülin rezistansı, metabolik sendrom, trombositopeni ve diğer koagülopatiler olarak sıralanabilir. Sık görülen yan etkilerinden biri de kilo alımına yol açmasıdır. Genç kadınlarda polikistik over sendromu gelişimine neden olabilmektedir.

Hepatotoksisite önemli yan etkilerindedir. Akut hepatoselüler hasar genellikle tedaviye başladıktan sonraki ilk 6 aylık dönemde ortaya çıkar. Fulminan karaciğer yetmezliğine neden olabilir, tablo mortal seyredebilir. Tedaviye başlamadan önce ve tedavinin ilk 6 ayı boyunca sık kontrollerle karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Klinik pratikte kronik olarak valproik asit kullanan hastalarda yılda 1 veya 2 kez karaciğer fonksiyonları kontrol edilmektedir. Tedavinin seyrinde gelişebilecek ensefalopati tablosu ve negatif miyoklonus varlığı açısından dikkatli olunmalıdır, valproik asit ilişkili hiperamonyemik ensefalopati gelişme riski akılda bulundurulmalıdır. Bu tablo karaciğer fonksiyon testlerinde ve serum valproik asit düzeyinde yükseklik olmaksızın ortaya çıkabilmektedir. Tanının erken dönemde konmasıyla, valproik asit tedavisinin sonlandırılmasının ardından birkaç gün içinde düzelme görülür.

Valproik asit, fetal anomaliler ve özellikle de nöral tüp defektleri oluşumu açısından yüksek risk oluşturduğundan doğurganlık potansiyeli olan kadınlara zorunlu olmadıkça reçete edilmemelidir.

## Farklı Mekanizmalar üzerinden etki eden Antiepileptik ilaçlar:

### Gabapentin:

Antiepileptik etkinliği düşük bir ilaç olup fokal epilepsilerde ve ek tedavilerde kullanılmaktadır. Absans ve miyoklonik nöbetleri arttırdığından bu nöbetlerde kullanımı uygun değildir. 900-1800 mg/gün dozunda kullanılır. Tedaviye 300 mg/gün başlanarak 300 mg artışlarla basamaklı olarak etkin doza yükseltilir.

Genellikle iyi tolere edilir. Yan etki olarak yorgunluk hissi, başdönmesi, ataksi ve uykuya meyil görülebilir. Toksik yan etkiler genellikle böbrek yetmezliği olan, özellikle de yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda daha sık görülür.

### Levetirasetam:

Geniş spektrumlu bir antiepileptiktir. Fokal epilepsilerde monoterapi endikasyonu vardır. Genellikle iyi tolere edilir. Oral tablet formu yanısıra parenteral ve sıvı formlarının da varlığı kullanım sıklığını arttırmıştır. Tedavi başlangıcında titrasyon dönemine gerek yoktur. Başlangıç dozu günde iki kez verilen 500 mg'dir. Ortalama doz 1000-3000 mg/gün'dür. Karaciğer enzim indüksiyonu yapmaz, plazma proteinlerine bağlanmaz.

Yan etki olarak iritabilite ve davranış değişiklikleri gelişme riskine dikkat edilmesi gerekir. Bu nedenle psikiyatrik hastalığı olan hastalarda tercih edilmemelidir. Yaşlıda kullanımı güvenlidir, gebelikte de "muhtemel güvenli" olarak kullanımı uygun görülmektedir.

### Pregabalin:

Erişkinlerin fokal nöbetlerinde ek ilaç olarak efektif olduğu gösterilmiştir. Epilepsi tedavisinde monoterapide yeterli değildir. Karaciğerde metabolize olmaz. Renal yolla atılır. Diğer antiepileptik ilaçlarla farmakokinetik etkileşimi gösterilmemiştir. 150 mg/gün doz ile tedaviye başlanır. Tedavi başlangıcından bir hafta sonra doz 300 mg/gün'e arttırılır. Klinik yanıt ve hastanın toleransına göre 150-600 mg/gün ortalama doz günde iki veya üçe bölünerek uygulanır.

En sık yan etkiler halsizlik, uyku hali ve ataksidir. Diğer yan etkiler kilo alımı, periferik ödem, bulanık veya çift görme, tremor, konsantrasyon güçlüğüdür. Ayrıca öforiye de yol açabilmektedir.

**Sonuç olarak**, epilepsi tedavisinde antiepileptik ilacın farmakokinetik özellikleri, etki mekanizmaları ve yan etki profilleri iyi bilinmeli, ilaç etkileşimlerinin varlığına dikkat edilmeli, hastaların bireysel özellikleri ve komorbiditeleri de dikkate alınarak tedavi başlanmalı ve sürdürülmelidir. Olası yan etkilerin görülmesini engellemek üzere gereklilik halinde yavaş titrasyona ve yakın klinik izleme dikkat edilmeli, yan etki görülmesi durumunda ilacın sonlandırılarak alternatif tedaviye geçilmesine gerek olup olmadığı değerlendirilmeli ve hasta için en uygun tedavi planlanmalıdır.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Kaynaklar:

1. Eşkan E, Onat F. Antiepileptik İlaçlar: İçinde: Bora İ, Yeni N, Gürses C editörler. Epilepsi. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018. s. 671-699.
2. Bozdemir H. Yaşlılarda Epilepsi Tedavisi: İçinde: Bora İ, Yeni N, Gürses C editörler. Epilepsi. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018. s. 732-33.
3. Öge E. Nöroloji İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. 2011.s.340-41.
4. Kılıç M, Ak R, Yeşil O, Cimilli Öztürk T, Ünal Akoğlu E, Onur ÖE. Evaluation Cardiac Side Effects and ECG Findings in Patients Who Need Infusion of Phenytoin in Emergency Department. Boğaziçi Tıp Dergisi 2018; 5 (1): 17-22.
5. Kanner MA. Lamotrigine-induced Rash: Can We Stop Worrying? Epilepsy Curr. 2005 Sep; 5(5): 190-191.
6. Bayazit Özkaya E, Nar C. Carbamazepine Hypersensitive Syndrome. Turkderm 2002; 36 (2): 125-128.
7. Hirsch LJ, Arif H, Nahm EA, et al. Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. Neurology 2008; 71:1527.
8. Nicolson A, Lewis SA, Smith DF. A prospective analysis of the outcome of levetiracetam in clinical practice. Neurology 2004; 63:568.
9. Zaccara G, Perucca P, Loiacono G, et al. The adverse event profile of lacosamide: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Epilepsia 2013; 54:66.
10. Husain A, Chung S, Faught E, et al. Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: results from a Phase III open-label extension trial. Epilepsia 2012; 53:521.
11. Drozda K, Müller DJ, Bishop JR. Pharmacogenomic testing for neuropsychiatric drugs: current status of drug labeling, guidelines for using genetic information, and test options. Pharmacotherapy 2014; 34:166.
12. Bassel W. Abou Khalil, Martin J. Gallagher, Robert L. Macdonald, Epilepsies, Bradley's Neurology in Clinical Practise, seventh edition, 2016; Elsevier Inc
13. Jose A Padin-Rosado MD, Seizures and Epilepsy in Adoscelents and Adults, Conns' Current Therapy 2019;712-721
14. Michel J. Berg, Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. 2016; 118, 1051-1063.

# KONUŞMA METİNLERİ

## GEBELİKTE ANTİEPİLEPTİK TEDAVİYE GÜNCEL YAKLAŞIM

### H. SABIHA TÜRE

İKÇÜ TIP FAKÜLTESİ, NÖROLOJİ AD

Epilepsi, reproduktif çağıdaki kadınları etkileyen yaygın kronik hastalıklardan biridir. Tüm doğumların yaklaşık 3-4/1000'i epileptik gebeler tarafından gerçekleştirilmektedir. Hem gebelikte geçirilen epileptik nöbetler hem de kullanılan antiepileptik ilaçlar fetüsün sağlığını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Prekonsepsiyonel dönemde uygun danışmanlık ile gebeliğin planlı olarak gerçekleşmesi ve gebelikte akılcı antiepileptik kullanımı ile riskler belirgin olarak azaltılabilmektedir. Bu derlemede güncel bilgiler ışığında gebelikte antiepileptik tedavinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Gebelikte epilepsi tedavisinde temel amaç; monoterapi ile kullanılacak en düşük doz ilaç kullanılarak nöbet kontrolünü sağlamaktır. Monoterapiye en yüksek nöbetsizlik sağlayan ilaçlar; lamotrigin (LMT) (%58.2), valproik asit (VPA) (%75), karbamazepin (KBZ) (%67.3), fenobarbital (FB) (%73.4)'dir. Antiepileptik ilaçların teratojen etkileri, gebelikte AEİ seçimini belirleyen en önemli kriterlerden biridir. Epileptik annelerin çocuklarında majör konjenital malformasyon (MKM) oranı iki kat, minör malformasyon oranı üç kat fazladır. Tomson ve arkadaşlarının KBZ, VPA, FB ve LMT ile yaptığı monoterapi çalışmasında VPA ve FB tüm dozlarda, KBZ 400 mg/gün, LMT 300 mg/gün üzerindeki dozlarda MKM riskinin belirgin yüksek olduğu bildirilmiştir. Monoterapiye en yüksek konjenital malformasyon gelişme riski VPA ve FB ile bildirilmiştir. VPA hem monoterapi hem de politerapiye kullanıldığında gelişimin yavaşlaması, kognitif fonksiyonlarda etkilenme, hafızada etkilenme diğer antiepileptiklere göre daha yüksek oranda ortaya çıkar. Epileptik annelerde VPA kullanımı ile bebekte IQ düşüklüğü ve otizm oldukça dikkat çekici oranlardadır. Klasik antiepileptiklere görece yeni antiepileptikler ile monoterapi verileri sınırlıdır.

Sonuç olarak epilepsili gebelerin takibinde mümkün olan en düşük ilaç miktarı ile epileptik atakların iyi kontrolü sağlanması hedeflenmelidir. Bu amaca ulaşabilmek için gebelik mutlaka planlı olmalıdır. Gebeliğin planladığı aydan 3 ay önce 0.4-5 mg/gün folik asit profilaksisi önerilmelidir. Nöbet tipi ve sendroma yönelik en uygun ilaç seçilmeli ve mümkünse monoterapi şeklinde uygulanmalıdır. Yavaş salımlı formlar veya bölünmüş dozlar tercih edilmelidir. Doğumda bebeğe K vitamini yapılmalıdır. Anne adayları son ayda enzim indükleyici bir AEİ alıyorsa tedavisine oral K vitamini eklenebilir. Özellikle doğurganlık çağındaki kadınlara VPA başlanmasından kaçınılmalı, başlanmış ise mümkünse değiştirilmelidir. Tüm anneler anne sütü vermeye teşvik edilmelidir. Epilepsili gebelerin gebelik öncesi dönemden başlayarak yakın takibi oldukça önemli olup, hastanın uyumunun artırılarak tedaviye dahil edildiği, iyi bir ekip çalışması ile risk oranları oldukça azaltılabilmektedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## DİABETTE KİLO VE EGZERSİZ YÖNETİMİ

PINAR ALARSLAN

MEDICAL PARK İZMİR, ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI, İÇ HASTALIKLARI

Günümüzde diyabet global olarak epidemik boyutlara ulaşan major bir halk sağlığı sorunudur. Her yıl yedi milyon insan diyabet tanısı almakta ve en çok yaşam şekli hızla değişen gelişmekte olan toplumlar etkilenmektedir. Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği tip 2 diyabet tedavisi algoritmasının birinci sırasına obezite, prediyabet ve kardiyovasküler risk faktörleriyle mücadeleyi koymuştur. Obezite ile mücadele ve fazla kiloların verilmesi kan glukoz düzeylerinin kontrolünü kolaylaştırmakta ve ilaç gereksinimini azaltmaktadır.

Araştırmalar tip 2 diyabet riskini %58 oranında düşürmek için vücut ağırlığının %7 oranında azaltmanın yeterli olacağını göstermektedir. Bu kaybedilen kilo ideal kiloya gelmeyi sağlamayabilir ama bireyde ve diabetik risklerde olumlu değişiklikler meydana getirecektir.

Doymuş yağ ve basit şekerlerin beslenmeden kısmen çıkarılması tedavide gelişmeler sağlar. Ancak kardiyovasküler hastalık riski yüksek hastaların beslenmesinde doymuş yağlar, trans yağlar ve kolesterol düşük dansiteli lipoprotein ve kolesterol düzeylerinin kontrolü açısından kısıtlanmalıdır. Düşük karbonhidratlı diyetler (20-120 gram/gün) düşük yağ içerikli diyetlere oranla daha 21-28 mg/dl gibi bir oranda daha düşük kan glikoz seviyeleri sağlamaktadır. Yapılan bir çalışmada akdeniz tipi beslenmenin bir alternatif olabileceği vurgulanmıştır.

Tip 2 diyabetli hastalarda %5-10 gibi orta dereceli kilo kayıplarında kardiyovasküler risklerde (HbA1c değerlerinde düşme, kan basıncında düşme, HDL kolesterol düzeylerinde artma, plazma trigliserid düzeylerinde düşme) belirgin azalmalar olur. %10-15 gibi daha fazla kayıplarda risk faktörlerinde azalma o oranda fazla olacaktır. Lif genellikle bitkisel kaynaklı gıdalarda bulunur, bitkisel gıdanın sindirilemeyen bölümüdür. Hayvansal gıdalarda lif bulunmaz. Ortalama günlük tüketilmesi önerilen miktar 25-30 gr'dır. Düşük glisemik endeksli gıdaları 55 ve altında olanları özellikle seçilmelidir. Düşük glisemik endeksli gıda seçimi HbA1c düzeylerinde %0,4'lük bir düşme sağlamaktadır.

### Diyabet ve Egzersiz

Diyabette egzersizin kullanım amaçları, başlangıçta kilo kaybı için diyetle ek olarak verilir ve kaybedilen kilonun korunmasına yardımcı olması beklenir. Egzersizle abdominal yağ kaybı ve dağılımı değişir. Glisemik kontrol üzerine olumlu etkisi vardır. Diyabette hipertansiyon kontrolüne destek olur, dislipidemi yönetimini olumlu etkiler. Genel sağlık ve psikolojik iyilik halinin gelişmesine katkı sağlar. Egzersiz metabolik ve hormonal değişimlere neden olacağından, bir diyabet hastasına egzersiz programı önermeden önce, o egzersiz için kontraendikasyon olup olmadığı değerlendirilmeli, hiperglisemi kontrol altında olmalı, sekonder problemler minimize edilmeli, metabolik duruma göre ve kişiye özel egzersiz verilmelidir.

Kan şekeri ve kilo kontrolünün sağlanabilmesi için egzersiz, orta şiddette ortalama 45 dakika olmalı ve düzenli yapılmalıdır. Kronik komplikasyon riski araştırılarak, glisemik kontrol düzeyi ve HgA1c değerleri incelenerek egzersize başlanması daha güvenlidir.



# KONUŞMA METİNLERİ

## TİP II DM'DE UYGUN FİZİKSEL AKTİVİTE/EGZERSİZ;

1.  $\geq 150$  dk/hafta, orta yoğunlukta aerobik aktivite(maksimum kalp hızı %50-70)
2.  $\geq 3$  gün/hafta, gün aşırı yapılmalı, üst üste iki gün egzersiz yapmadan geçirilmemeli
3.  $\geq 2$  gün/hafta resistans eğitimi (kontraendikasyon yoksa)
4. Sedanter zaman azaltılmalı = 90 dk dan fazla oturulmamalı
5. Hafif şiddetten orta şiddete ilerlenmelidir(aerobik ve/veya direnç eğitimi uygulanmalıdır).
6. Her seans 15-60 dk. sürmeli, yaklaşık 5'er dk. Süreli ısınma ve soğuma periyotları mutlaka olmalıdır. Süre 15 dakikadan başlatılmalı ve zamanla artırılmalıdır.
7. Tempolu yürüme herkes için en uygun seçenektir.Ancak; kişinin yaşı, kapasitesi ve becerisine uygun ise jogging, yüzme, bisiklet vb diğer aerobik aktivitelerde yapılabilir.

12 haftalık düzenli aerobik eğitim ile Tip II DM'da,fiziksel uygunluk artar, santral yağ oranı azalır. Ancak; hiperglisemi kontrol altında olmalı, sekonder problemler minimize edilmeli, metabolik duruma göre kişiye özel egzersiz verilmelidir. Tip 2 diyabetli kişilerde, egzersiz programlarını içeren meta-analizlerde, vücut ağırlığı değişikliklerinden bağımsız olarak HbA1c değerlerinde %0,7 azalma / 8 mmol / mol kadar azalma olduğu bildirilmektedir. Öte yandan; egzersizin; kan lipidleri ve insülin duyarlılığı üzerine etkileri, akut etkiler olup 72 saat, kan basıncını azaltıcı etkisi ise ancak 12 saat sürmektedir. HDL-C de egzersizle oluşan artma geçicidir. Bu nedenle fizik aktivitenin düzenli olarak haftanın çoğu günlerinde yapılması önerilmektedir. Özetle; Tip 2 diyabetlilerde; aerobik (yürüyüş gibi) ve resistif egzersiz (ağırlık kaldırma gibi) birlikte uygulandığında (uzun süreli prospektif kohort çalışmalarda),daha yüksek fiziksel aktivite düzeylerinde, uzun dönem morbidite ve mortalitenin azaldığı ve insülin duyarlılığında artış olduğu genel kabul görmektedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## KRONİK HEPATİT B'DE KULLANILAN İLAÇLAR VE YAN ETKİLERİ

**KADRİ ATAY**

GASTROENTEROLOJİ UZMANI, MARDİN DEVLET HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI VE GASTROENTEROLOJİ BÖLÜMÜ

Hepatit B virüsü (HBV) kronik hepatitin halen en sık nedeni olup ülkemizde ve dünyada halen ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünyada yaklaşık 240 milyon kişinin hepatit B virüsü ile enfekte olduğu ve tedavisiz kalmaları durumunda bu hastaların yaklaşık %25'nin siroz, siroza bağlı hepatoselüler karsinom (HCC) gibi komplikasyonlardan kaybedilecekleri düşünülmektedir (1-3). HBV enfeksiyon sıklığı, endemik özelliklere göre ülkeden ülkeye değişmekle beraber %2 ile %8 arasındadır. Türkiye'de yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, hepatit B yüzey antijen (HBsAg) sıklığı %4 oranında saptanmıştır (4). HBV enfeksiyonunun halen sık görülmesi, bu enfeksiyona bağlı gelişen kronik karaciğer hastalığı ve HCC gibi komplikasyonların da daha sık görülmesine neden olmaktadır. Aşılama ile enfeksiyon bulaş risklerini azaltırken, ortaya çıkmış kronik enfeksiyonun siroz ve HCC gibi ölümcül komplikasyonlara yol açmaması için hastalar bir takım ilaçlarla tedavi edilmektedir. Günümüzde verilen tedavilerle asıl amaç hepatit B virüsünün vücuttan tamamen temizlenmesidir. Mevcut güncel tedaviler ile hepatit B tedavisi için en ideali yüzey antijeni HBsAg'nin kaybı olsa da, cccDNA hepatosit nükleosundan temizlenmeden HBV'ye karşı yapılan savaşın tamda kazanıldığı söylenemez. Bu nedenle tedavi edilen hastalarda HBV'ye bağlı komplikasyon gelişme riski azaltılabilir de, cccDNA temizlenmeden bu risk tam olarak ortadan kaldırılamamaktadır. Üzerinde çalışılan ilaçlar virüs replikasyon kaskadının farklı basamaklarına etki ederek ve kronik enfeksiyonlarda immün sistem üzerindeki baskılanmayı kaldırarak tam kür oluşturmayı amaçlamaktadır.

### HASTALIĞIN DOĞAL SEYRİ

Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu devam eden dinamik bir süreçtir. HBV ile ilişkili hastalığın doğal seyri aşağıda anlatıldığı gibi 5 fazdan oluşur (5). KHB hastalarının bu açıdan dikkatle değerlendirilmesi gereklidir.

#### 1-İmmün Toleran Faz

Yüksek HBV replikasyonuna düşük hepatik inflamasyonunun eşlik ettiği fazdır. Bu fazda, HBeAg pozitifliği, yüksek serum HBV DNA seviyesi, normal serum alanin aminotransferaz (ALT) ve minimal karaciğer hasarı mevcuttur. Bu hasta grubu, horizontal ve vertikal geçişin önemli kaynağını temsil eder. HBeAg pozitif, immün toleran fazdaki bireyler düzenli takip edilmeli ve serum ALT seviyelerinde iki katından daha fazla artış olduğu durumlarda karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Karaciğer biyopsisinde karaciğer hasarının (Histolojik aktivite indeksi [HAI]  $\geq 6$  ve/veya fibrozis skoru  $\geq 2$ ) eşlik ettiği aktif karaciğer hastalığı durumunda tedavi başlanmalıdır.

#### 2-İmmünReaktif HBeAg-Pozitif Faz

Bu faz, HBeAg pozitifliği ve düşük HBV replikasyon seviyeleri ile karakterizedir. Bu periyod boyunca, yüksek veya dalgalı serum ALT seviyeleri görülür, orta ve şiddetli nekroinflamasyon gözlenir. Bu durum uzun yıllar devam eden immün toleran faz sonrası ortaya çıkabilir, birkaç hafta ile yıllar sürebilir ve antiHBe serokonversiyonla biter.

#### 3-İnaktif HBV Taşıyıcılığı

Bu fazda serum ALT seviyeleri normal, HBV DNA seviyeleri oldukça düşük (<2.000 IU/ml) seviyelerdedir. Bu grup hastayı inaktif HBV taşıyıcısı olarak sınıflamadan önce en az 1 yılda 3-4 ayda bir serum HBV DNA ve ALT seviyeleri

# KONUŞMA METİNLERİ

ile takip edilmelidir. Bazı inaktif taşıyıcılarda normal serum ALT seviyeleri ile birlikte serum HBV DNA seviyeleri 2.000 IU/ml üzerindedir (sıklıkla < 20.000 IU/ml) ve bu durum KHB'ye ilerleyebilir. Ayrıca, inaktif taşıyıcı hastalar çok düşük riskli olsa da siroz, HCC gelişimi açısından izlenmelidirler. Bu gruptaki hastaların yılda %1-3'ünde spontan antiHBs antikorları gelişebilir ve genellikle bu hastalar uzun yıllar boyunca serum HBV DNA negatif olarak takip edilen hastalardır.

## 4-HBeAg negatif KHB

Bu faz, immün reaktif fazı takiben HBeAg'nin antiHBe'ye serokonversiyonuyla veya yıllarca inaktif HBV taşıyıcı durumundan sonra gelişebilir. Aktif hepatit ile serum ALT ve HBV DNA (genellikle >2000 IU/ml) seviyelerinin değişken seviyelerde seyretmesi ile karakterizedir. Bu gruptaki bireylerin en az 1 yıl boyunca her 3-4 ayda bir ALT ile takibi önerilir. Aktif hastalık ile seyreden bu fazda ilerlemiş karaciğer hastalığının gelişme riski yüksektir.

## 5-HBsAg negatif faz

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)-negatif faz; bu fazda HBsAg negatif olup anti-hepatit B core antijeni (anti- HBc) pozitifdir. Hepatit B yüzey antikorları (anti-HBs) pozitif veya negatif olabilir. HBV DNA genellikle negatiftir ancak karaciğerde cccDNA saptanır. Bu faz "occult HBV enfeksiyonu" olarak bilinir. HBsAg kaybı, siroz gelişmeden önce ortaya çıkarsa, dekompanse ve HCC gelişme riski yok denecek kadar azdır. Ancak HBsAg kaybı, siroz geliştikten sonra ortaya çıktı ise bu hastaların HCC açısından takibine devam edilmelidir.

## KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ

Dünyada yaklaşık 240 milyon insanı enfekte eden bu virüsün, enfekte ettiği hastaların %15-30'unda siroz ve HCC gelişme riski vardır. Tedavideki asıl amaç; viral replikasyonun baskılanarak bu komplikasyonların oluşumunun önüne geçmektir.

### 1. TEDAVİ ENDİKASYONLARI

HBV enfeksiyonu saptanan bir hastada tedavi kararı alırken hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları, ailede HCC ve siroz hikayesi ile karaciğer dışı bulguların eşlik edip etmediği göz önüne alınmalıdır. Serum HBV DNA, ALT ve karaciğer hastalığının düzeyi bu kararın alınmasında en önemli kriterlerdir. Karaciğer sirozu olmayan bir hastada HBV DNA >2.000 IU/ml, ALT >40 IU/ml olarak saptanması ve karaciğer biyopsisi ile orta düzeyde nekroinflamasyon ve/veya orta düzeyde fibrozis (Histolojik aktivite indeksi [HAI]  $\geq 6$  ve/veya fibrozis skoru  $\geq 2$ ), tedavi kararı verilmesini gerektirir.

Kronik hepatit B tedavisinde şu ana kadar onaylanmış olan tedaviler; Pegile/standart interferon, nükleosid analoglarından lamivudin, telbivudin, entekavir ve nükleotid analoglarından adefovir dipivoksil ve tenofovir dipivoksil fumarat, tenofovir alafenamidir.

İnterferon (IFN) tedavileri, KHB tedavisinde ilk uygulanan tedavi yöntemi olmasına rağmen oral antiviral tedavinin kullanılmaya başlanması ve interferon tedavilerinin bir takım yan etkileri nedeniyle bu tedavi yönteminin seçildiği hasta grubu belirgin şekilde sınırlanmıştır. Ancak IFN tedavisinin uzun süreli immünolojik cevap oluşturabilmesi ve tedavi süresinin belli, tedaviye cevabın öngörülebilir olması ve bu sayede cevap oranı düşük olan hastalarda tedavinin erken sonlandırılabilmesi önemli avantajlarıdır.

KHB tedavisinde kullanılan diğer tedavilerden Nükleosid analogları/Nükleotid analogları (NA) hepatit B virüsünün ilaca karşı geliştirdiği direnç mekanizmalarına göre yüksek ve düşük direnç bariyerli olarak ikiye ayrılabilir. Buna göre lamivudin, telbivudin ve adefovir düşük direnç bariyerine sahip iken, entekavir ve tenofovir yüksek direnç bariyerine sahiptir. Bu amaçla KHB tedavisinde NA seçilirken öncelikle yüksek direnç bariyerine sahip olan entekavir ve tenofovir ilk tercih olarak kullanılan ilaçlar haline gelmiştir. Bu ilaçlar HBV DNA'yı uzun süre baskılamaları yanında yan etkilerinin düşük olması nedeniyle güvenle kullanılabilirlerdir.

## 2. TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR

### 2.1-İnterferon Tedavisi

İnterferon tedavisi; HBV yaşam siklusunda ki, virüsünün hücreye girmesi, virionun soyulması, DNA transkripsiyonu, RNA translasyonu ve viral partiküllerin toplanması gibi birçok aşamada etki etmektedir. IFN tedavisi genel olarak güvenli bir tedavi yaklaşımı olsa da hasta seçiminin uygun yapılması gerekmektedir. Hasta seçimi düzgün yapılmadığı durumunda karaciğer yetmezliğine kadar giden tablolar ile karşılaşılabilir. Bu nedenle siroz hastaları, portal hipertansiyon, otoimmün hastalığı olan hastalar, ciddi lökopeni ve/veya trombositopenisi olan hastalar, ciddi kardiyopulmoner hastalığı olan hastalar ve majör depresyonu olan hastalar IFN tedavisi için kontrendike olan hasta gruplarıdır. IFN tedavisinde amaç HBV DNA<2000 IU/ml düzeyine çekmek ve ALT normalizasyonu ve HBeAg kaybı ile birlikte HBsAg serokonversiyonunu sağlamaktır. IFN tedavisi planlanan tüm hastalar düzenli olarak hemogram, ALT, tiroid stimulan hormon (TSH), serum HBV DNA ve HBsAg ile takip edilmelidir. Tam kan sayımı ve ALT'nin aylık kontrollerde bakılması, TSH'nin ise 3 ayda bir kontrolü önerilmektedir. KHB enfeksiyonunda tercih edilecek interferon pegile interferon olup, pegile interferon alfa-2a 180 microG haftada bir subkutan 48 hafta uygulaması önerilen tedavi doz ve süresidir. Hafif-orta şiddette hepatit vakalarında ve portal hipertansiyonu olmayan kompanse siroz hastalarında kullanılabilir. HBeAg-pozitif KHB hastalarında 12 ay sonunda tedaviye cevap oranı %20-30 civarındadır. HBeAg-pozitif hastalarda HBeAg kaybı genellikle ilk 6 ayda görülmektedir. HBeAg kaybı ve HBV DNA<2000 IU/ml kriterlerinin ikisinin beraber sağlanabildiği hasta oranı ise %23'tür (6). IFN ile tedavi süresinde kalıcı cevabı öngörmede bir takım parametreler yol gösterici olabilmektedir. Tedavinin ilk 6 ayında HBeAg kaybı olması tedavi bitiminden sonraki 3 yılda kalıcı cevap gelişme şansını %81'e çıkarmaktadır (7). Ayrıca HBeAg pozitif hastalarda HBsAg kaybı tedavi sonunda yaklaşık %3-7 arasındadır. Ancak bu hastalarda erken HBeAg kaybı varsa, tedavi sonrası 3 yıllık takiplerde HBsAg kaybı %30'lara kadar çıkabilmektedir (8,9). HBeAg negatif hastalarda IFN tedavisine cevap HBeAg pozitif hastalar kadar iyi değildir. Özellikle genotip D ve E için kalıcı virolojik cevap oranları %20'ye kadar inebilmektedir. Genotip C hastalarda ise bir yıllık tedavi ile kalıcı cevap oranları %30 olarak bulunmuştur (10). HBeAg negatif hastalarda HBsAg kaybı oranları her ne kadar düşük olsa da tedavi sonu cevap elde edilmiş hastalarda süre uzadıkça HBsAg kayıp oranları da o oranda artabilmekte ve 5 yılın sonunda %12'ye lere kadar çıkabilmektedir (1). Yapılan bir çalışmada HBeAg negatif hastalarda IFN tedavisi başarı oranlarını arttırmak amacı ile 48 haftadan uzun tedavi verilen hastalar değerlendirildiğinde; genotip D hastalarda 96 haftalık tedavi ile virolojik yanıtın %29, HBsAg kayıp oranlarının %6 olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada 48 hafta tedavi gören hastalarda virolojik yanıt %12 bulunurken hiçbir hastada HBsAg kaybı saptanmamıştır (11). Genotip B ve C hastalar ile yapılan başka bir çalışmada ise 48 haftalık IFN tedavisi ile %16 virolojik cevap, %10 HBsAg kaybı saptanırken; 72 haftalık tedavi ile virolojik cevap oranları %50, HBsAg kayıp oranları %36 olarak bulunmuştur (12). Buna göre HBeAg negatif hastalarda tedavide IFN düşünülüyor ise uzun süreli tedavinin daha etkin olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. HBeAg pozitif hastalarda tedavinin 3. 6. 12. aylarında ve tedavi sonrası 6. ve 12. ayda HBV DNA, HBsAg, HBeAg ve anti-HBe bakılması önerilmektedir (7).

### 2,2- Oral Antiviraller-Nükleosid ve Nükleotid Analogları

Nükleosid/Nükleotid analogları (NAs), HBV polimeraz enzimini inhibe ederek etki ederler. Bu gruptan ilk kullanıma giren ilaç lamivudin olup viral replikasyonu etkin şekilde baskılayarak HBV'ye bağlı komplikasyonların gelişim riskini azaltmıştır. Ancak uzun süreli kullanımda yüksek oranda direnç gelişimi ve daha potent antivirallerin ortaya çıkması lamivudini ilk tercih ilaç olarak seçilmesinde geriye atmıştır. Lamivudinden sonra kullanıma giren ilaçlar adefovir, telbivudin, entekavir ve tenofovir olmuştur. Entekavir ve tenofovir yüksek direnç bariyerine sahip olmaları ve düşük yan etki profilleri nedeni daha çok ilk tercih edilecek ilaçlar arasında yer almıştır. NAs'nın yan etkileri az olsa da, insan mitokondrial polimeraz-y inhibisyonu ile mitokondrial toksisiteye neden olabilirler (13-15). Mitokondrinin hasar görmesi sonucu hücre içerisinde ATP ve DNA sentezi gibi oksidatif fosforilasyon gerektiren reaksiyonlar gerçekleşemez. Mitokondrial polimeraz inhibisyonunun diğer bir sonucu da reaktif oksijen radikallerini artırarak hücreye zarar vermesidir (14,16,17). Mitokondrial toksisitenin klinik yansıması ise hematolojik bozukluklar, periferik nöropati, kas problemleri, kardiyak myopati, pankreatit, karaciğer yetmezliği ve laktik asidoz dur (16,18). Bu etkiler daha sık olarak insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV ) tedavisinde kullanılan yüksek dozlarda

# KONUŞMA METİNLERİ

ortaya çıktığı bilinmektedir. NAs arasında lamivudin ve telbivudin myopati ve periferik nöropatinin en sık rapor edildiği preparatlar olmuştur. Özellikle uzun periferik nöronların mitokondrial toksisiteye daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (19). Myopati ve nöropati, özellikle IFN ile NAs kombine kullanan hastalarda daha belirgindir (17,19-21).

## 2.2.1- Lamivudin

Sistidin analogu olan lamivudin (LAM), hücre içerisinde deoksistidin kinaz enzimi tarafından fosforilize edilerek aktif formuna çevrilir. Aktif form viral revers transkriptaz (RTK) ile yarışmalı inhibisyona girerek viral DNA zinciri uzamasını sonlandırır (22 ). Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda günlük doz 100 mg'dır. Lamivudin yan etkisi profili açısından güvenilir bir ilaç olmak ile birlikte, kullanımını kısıtlayan en önemli özelliği uzun süre kullanımda ilaca karşı gelişen rezistans ve bunun sonucu olarak virolojik ve biyokimyasal alevlenme ortaya çıkmasıdır (1,2,13). LAM kullanımında en sık karşılaşılan yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonu (%16), nazofaranjit (%13), baş ağrısı (%13,4), halsizlik (%12) olup, hastaların %6'sında ciddi yan etkiler görülmüştür (23). En önemli ciddi yan etki erken LAM direncine bağlı hepatit alevlenmesi ve bunun sonucunda hepatik dekompanseasyondur. NAs'nın grup etkisi olan mitokondrial toksisite sonucu olduğu düşünülen kreatinin kinaz (CK) ve alanin aminotransferaz (ALT) yükselmesi ilaç kesildikten sonra kendiliğinden geri dönmüştür (24 ). LAM ile görülen nadir yan etkilerden birisi de akut distonik reaksiyondur. Nadir olarak bildirilmiş olup, tedavinin kesilmesi ile tablo geriye dönmüştür (25). İktiyofrom döküntüler ve pankreatit vakaları da vaka bildirimleri şeklinde literatürdeki yerini almıştır (26-29).

## 2.2.2- Telbivudin

Telbivudin (LdT), timidin nükleosid analogu olup, lamivudin göre daha potent viral inhibisyon sağlamasına rağmen, ilaca karşı yüksek rezistans gelişimi kullanımını sınırlandırmıştır (1,13). Telbivudin kullanan hastalarda en sık görülen yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), nazofaranjit, yorgunluk ve baş ağrısıdır . Kreatinin kinaz (CK) yükselmesi sık görülmesine rağmen genellikle asemptomatiktir ve kendiliğinden düzelir. Zou ve arkadaşlarının telbivudin kullanımına bağlı myopati ve CK yüksekliğini değerlendirdikleri prospektif 3 yıllık ve 200 hastalık çalışmada CK yüksekliği hastaların %84,3'ünde görülürken, hastaların sadece %5'inde myopati tespit edilmiştir (29). Kadınlarda, 45 yaş altı hastalarda ve HBeAg negatif olan hastalarda CK yüksekliğinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. NAs kullanımı ile nadir de olsa ortaya çıkan ciddi yan etkilerden birisi de laktik asidozdur. Halsizlik, iştah kaybı, bulantı-kusma ve ekstremitelerde güçsüzlük gibi semptomlar ile gelen hastalarda mutlaka serum laktat düzeyi bakılmalıdır (30). Telbuvidine bağlı yan etkilerin oluşum mekanizması, mitokondrial hasar sonucu enerji metabolizmasında oluşan hasar nedeni ile oksijen radikallerinde artma olması ve buna bağlı olarak sinir sistemi, kalp ve kas dokusu gibi enerji ihtiyacı fazla olan dokular ile ilişkili belirtilerin ön plana çıktığı düşünülmektedir. Lamivudin ile kombine edilen telbivudin ek bir yan etkiye neden olmazken, interferon ile kombine edilmesi %17 oranında periferik nöropati gelişimine neden olmuştur (16,31). Bu nedenle telbivudinin interferon ile kombine edilmesi önerilmemektedir. Telbivudin ile ilişkili ilginç bir bulgu renal koruyucu etkisidir. Kullanılan hastalarda glomerüler filtrasyon hızının (GFR) arttığı gözlemlenmiştir. Bu özelliğinden dolayı bazı merkezlerce kompanse böbrek yetmezliği olan hastalarda öncelikli tercih nedeni olmuştur

## 2.2.3 -Adefovir Dipivoksil

Adefovir (ADV) nükleotid analogu olan bir ön ilaçtır. İlaça direnç oranları yüksek olduğundan kullanımı lamivudin dirençli vakalarda adefovirin tedaviye eklenmesi şeklinde olmuştur. Kronik HBV tedavisinde kullanıldığı 10 mg/gün dozunda yan etkiler plasebo ile benzer bulunmuştur (32-35). Günümüzde adefovir tedavisi HBV tedavisinde daha potent ve daha az yan etki profiline sahip ilaçlardan dolayı terkedilmiştir. En sık görülen yan etkiler; faranjit, halsizlik, baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı ve flulike semptomlardır (32). Adefovirin en önemli yan etkisi doz bağımlı ortaya çıkan renal toksisitedir. Kreatinin değerlerinde yükselme ve hipofosfatemide yanında proksimal tübüler disfonksiyon oluşturarak Fankoni Sendromuna neden olabilmektedir. Adefovir kullanımına bağlı myopati plasebo ile benzer oranda görülürken, diğer NAs ile birlikte kombine kullanımda laktik asidoz gelişim riski artmaktadır.

## 2.2.4- Entekavir

Entekavir (ETV), guanozin nükleosid analogu olup naiv hastalarda 0.5 mg, lamivudin dirençli hastalarda 1 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Viral replikasyonu üç aşamada inhibe ettiği için ilaç direnci gelişim riski düşüktür.

Entekavire bağlı gelişen yan etkiler doz bağımlı olmayıp, 0.5 mg ve 1 mg dozda kullanımında oluşan yan etkiler benzerdir (36,37). En sık görülen yan etkiler; baş ağrısı, ÜSYE, öksürük, nazofaranjit, halsizlik, baş dönmesi ve batin üst kısmında ağrıdır . Çoğu yan etki hafif olup ilaç kesilmesini gerektirmez (36,38). Ciddi yan etki sıklığı %7-10 arasında olup, ilaç kesilmesini gerektirme oranı %1-2'dir (36 ). Entekavir mitokondrial toksisite açısından en masum NAs'dur. Diğer antiviral tedaviler ile kombine edilen entekavirin toksisite riskini arttırmadığı görülmüştür (16,39). Entekavir ilişkili myopati ve periferik nöropati vaka sunumları şeklinde bildirilmiş olsa da çok nadir görülen yan etkilerdir (13,19,22) . Dekompanse karaciğer sirozu hastalarında düşük ilaç direnci nedeni ile entekavir uygun ve tercih edilen bir ilaçtır. Ancak MELD skoru yüksek olan hastalarda entekavir tedavisi ile laktik asidoz gelişebilmektedir (40). Yapılan retrospektif bir çalışmada, entekavir tedavisi alan 16 KHB ilişkili siroz hastasının 5'inde laktik asidoz gelişmiş, bir hasta laktik asidoz nedeni ile kaybedilmiştir. Diğer dört hastada ilaç kesilmesinin ardından laktik asidoz düzelmiştir (40).

## 2.2.5-Tenofovir

Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) bir ön ilaç olup hücre içinde hidroliz ve fosforilasyon ile aktif hale gelen bir nükleotid analogudur. 2001 yılında HIV tedavisi için onaylanmış olup, 2008 yılında KHB tedavisi için FDA onayı almıştır. Şimdiye kadar tanımlanmış ilaç rezistansı bulunmadığı ve KHB tedavisinde kullanıldığı dozlarda (245 mg/ gün) düşük yan etki profiline sahip olması nedeni ile güncel uygulamalarda öncelikli tercih edilmesi önerilen ilaçtır (2,41). En sık görülen yan etkiler; baş ağrısı, nazofaranjit, sırt ağrısı ve bulantıdır. Tedaviye bağlı yan etki %6 görülürken, ciddi yan etki oranı %4 olarak saptanmıştır. Yan etkilere bağlı ilacın kesilme gerekliliği ise %1'in altındadır (16,42). Uzun süreli tenofovir ile tedavi edilen HIV hastalarında osteomalazi ve kemik mineral dansitesinde azalma saptanmıştır. Kemik mineral dansitesindeki azalmanın HIV enfeksiyonu nedeni osteoblast aktivitesinin azalması ve osteoklast aktivitesinin artması olarak yorumlanmıştır. Ancak daha sonraki yayınlarda tenofovirin osteoblast gen ekspresyonu ve fonksiyonlarını değiştirerek de kemik mineral dansitesini değiştirebildiği gösterilmiştir (43). Osteomalazi ile ilişkili öne sürülen bir diğer mekanizma ise, tenofovire bağlı gelişen proksimal renal tübüler hasarın bir sonucu olarak ortaya çıkan hipofosfateminin yeterli kemik mineralizasyonunu engellediği yönündeki görüştür (13). Kronik hepatit B'li 53.500 hastanın takip edildiği bir çalışmada, NAs ile tedavi gören 7.046 hastalar tedavi görmeyen hastalar ile ayrıca tedavi gören hastalar ise nükleosid veya nükleotid analogu kullanımlarına göre ayrılmış ve gruplar arasında kırık riski açısından fark değerlendirilmiştir (44). Buna göre sadece kalça bölgesindeki kırık riski nükleotid analogu alan hastalarda daha sık olarak saptanırken, diğer kemik bölgelerinde kırık riskinin diğer gruptaki hastalardan farklı olmadığı gözlenmiştir. Bir diğer çalışmada ise tenofovir kullanan hastaların zaman içerisinde kemik dansitelerindeki değişim değerlendirilmiş ve kemik dansitesindeki azalmanın 4-7. tedavi yıllarında plato çizdiği ve sürekli bir azalma olmadığı görülmüştür (45) . Bu bulgular eşliğinde kemik kırıklarına meyil yaratan sigara içimi, düşük vücut kitle indeksi (BMI), ileri yaş ve menopozdaki kadın hastalarda tenofovir tedavisi altında kemik mineral dansitesinin yakın takip edilmesi önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. [Practice guideline]. 2012 Jul;57(1):167-85.
2. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int. [Practice Guideline]. 2016 Jan;10(1):1-98.
3. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2015 Oct 17;386(10003):1546-55.
4. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloğlu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study, Clin Microbiol Infect. 2015 Nov;21(11):1020-6. doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.028.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virüs infection. Journal of Hepatology 2012 vol. 57 j 167-185, doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.
6. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided peginterferon

# KONUŞMA METİNLERİ

- therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology*. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Sep;58(3):872-80.
7. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Apr
  8. Sonneveld MJ, Brouwer WP, van der Meer AJ. Posttreatment Hepatitis B Surface Antigen Seroreversion: The Bane of Combination Therapy in Chronic Hepatitis B? *Gastroenterology*. [Letter]. 2016 May;150(5):1254-5.
  9. Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkashab M, et al. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon alpha-2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*. [Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2016 Jan;150(1):134-44 e10.
  10. Chon YE, Kim DJ, Kim SG, Kim IH, Bae SH, Hwang SG, et al. An Observational, Multicenter, Cohort Study Evaluating the Antiviral Efficacy and Safety in Korean Patients With Chronic Hepatitis B Receiving Pegylated Interferon-alpha 2a (Pegasys): TRACES Study. *Medicine (Baltimore)*. [Multicenter Study Observational Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2016 Apr;95(14):e3026.
  11. Lampertico P, Vigano M, Di Costanzo GG, Sagnelli E, Fasano M, Di Marco V, et al. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon alpha-2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut*. [Clinical Trial, Phase III Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Feb;62(2):290-8.
  12. Chen X, Chen W, Ma X, Huang J, Chen R. Extended peginterferon alfa- 2a (Pegasys) therapy in Chinese patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol*. [Randomized Controlled Trial]. 2014 Oct;86(10):1705-.
  13. Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother*. [Review]. 2011 Dec;66(12):2715-25.
  14. Fung J, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. [Review]. 2014 Mar;29(3):428-34.
  15. Wolters LM, Niesters HG, de Man RA. Nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. [Review]. 2001 Dec;13(12):1499-506.
  16. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*. [Consensus Development Conference, NIH]. 2009 May;49(5 Suppl):S185-95.
  17. Marcellin P, Wursthorn K, Wedemeyer H, Chuang WL, Lau G, Avila C, et al. Telbivudine plus pegylated interferon alfa-2a in a randomized study in chronic hepatitis B is associated with an unexpected high rate of peripheral neuropathy. *J Hepatol*. [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2015 Jan;62(1):41-7.
  18. Martin JL, Brown CE, Matthews-Davis N, Reardon JE. Effects of antiviral nucleoside analogs on human DNA polymerases and mitochondrial DNA synthesis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994 Dec;38(12):2743- 9.
  19. Mak LY, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. DNA polymerase inhibitors for treating hepatitis B: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. [Review]. 2016;15(3):383-92.
  20. Fleischer RD, Lok AS. Myopathy and neuropathy associated with nucleos( t)ide analog therapy for hepatitis B. *J Hepatol*. [Review]. 2009 Oct;51(4):787-91.
  21. Wang M, Da Y, Cai H, Lu Y, Wu L, Jia J. Telbivudine myopathy in a patient with chronic hepatitis B. *Int J Clin Pharm*. [Case Reports]. 2012 Jun;34(3):422-5.
  22. Palumbo E. Lamivudine for chronic hepatitis B: a brief review. *Braz J Infect Dis*. [Review]. 2008 Oct;12(5):355-7.
  23. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Feb;136(2):486-95.
  24. Adani GL, Baccarani U, Risaliti A, Bresadola F, Della Rocca G, Viale P. Rhabdomyolysis due to Lamivudine administration in a liver transplant recipient. *Am J Transplant*. [Letter]. 2005 Mar;5(3):634.
  25. Song X, Hu Z, Zhang H. Acute dystonia induced by lamivudine. *Clin Neuropharmacol*. [Case Reports]. 2005 Jul-Aug;28(4):193-4.
  26. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine

# KONUŞMA METİNLERİ

- in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat.* [Clinical Trial Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2006 Apr;13(4):256-63.
27. Kaptanoglu AF, Kutluay L. Ichthyosiform eruption associated with lamivudine in a patient with chronic hepatitis-B infection. *Int J Clin Pract.* [Case Reports]. 2005 Oct;59(10):1237-8.
  28. Tuon FF, Guastini CM, Boulou MI. Acute pancreatitis associated with lamivudine therapy for chronic B hepatitis. *Braz J Infect Dis.* [Case Reports]. 2008 Aug;12(4):263.
  29. Zou XJ, Jiang XQ, Tian DY. Clinical features and risk factors of creatine kinase elevations and myopathy associated with telbivudine. *J Viral Hepat.* 2011 Dec;18(12):892-6.
  30. Jin JL, Hu P, Lu JH, Luo SS, Huang XY, Weng XH, et al. Lactic acidosis during telbivudine treatment for HBV: a case report and literature review. *World journal of gastroenterology.* [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2013 Sep 07;19(33):5575-80.
  31. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* [Clinical Trial Clinical Trial, Phase II Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Aug;129(2):528-36.
  32. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* [Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Feb 27;348(9):808-16.
  33. Dando T, Plosker G. Adefovir dipivoxil: a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs.* [Comparative Study Review]. 2003;63(20):2215-34.
  34. Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol.* [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Apr;48(4):512-7.
  35. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* [Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Feb 27;348(9):800-7.
  36. Matthews SJ. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virüs infection. *Clin Ther.* [Review]. 2006 Feb;28(2):184-203.
  37. Suzuki F, Toyoda J, Katano Y, Sata M, Moriyama M, Imazeki F, et al. Efficacy and safety of entecavir in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis B: randomized controlled trial in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol.* [Clinical Trial, Phase II Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Sep;23(9):1320-6.
  38. Jonas MM, Chang MH, Sokal E, Schwarz KB, Kelly D, Kim KM, et al. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* [Clinical Trial, Phase III Multicenter Study Randomized Controlled Trial]. 2016 Feb;63(2):377-87.
  39. Mazzucco CE, Hamatake RK, Colonno RJ, Tenney DJ. Entecavir for treatment of hepatitis B virus displays no in vitro mitochondrial toxicity or DNA polymerase gamma inhibition. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Feb;52(2):598-605.
  40. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology.* 2009 Dec;50(6):2001-6.
  41. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009 Sep;50(3):661-2.
  42. Ridruejo E. Treatment of chronic hepatitis B in clinical practice with entecavir or tenofovir. *World journal of gastroenterology.* [Review]. 2014 Jun 21;20(23):7169-80.
  43. Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, Burke K, McPhail MJ, Barr DA, et al. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? *J Infect Dis.* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2015 Feb 01;211(3):374-82.
  44. Wong GL, Tse YK, Wong VW, Yip TC, Tsoi KK, Chan HL. Long-term safety of oral nucleos(t)ide analogs for pa-



# KONUŞMA METİNLERİ

tients with chronic hepatitis B: A cohort study of 53,500 subjects. Hepatology. [Comparative Study Evaluation Studies]. 2015 Sep;62(3):684-93.

45. Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. Dig Dis Sci. [Randomized Controlled Trial]. 2015 May;60(5):1457-64.

## TREATMENT CHOICE IN OLDER PATIENT WITH URGE INCONTINENCE

HATİCE ÇALIŞKAN

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

Urinary incontinence is defined as the involuntary leakage of urine and it is often underdiagnosed and under-treated (1). Patients may be reluctant to initiate discussions about their incontinence and urinary symptoms due to embarrassment, lack of knowledge about treatment options, and/or fear of surgery. The prevalence rate for women 65 years and over was over 50 percent (2). The prevalence rate in men older than 65 years ranged from 11 to 34 percent (3,4).

### Identifying Reversible Causes

Information gathered from history and examination is used to determine reversible cause that should be identified and addressed (5). The reversible causes are delirium, infections, atrophic vaginitis or urethritis, medications, psychogenic, excessive urine output, restricted mobility and stool impaction. Urinary incontinence resolves after appropriate treatment of reversible cause.

### Classification of Incontinence

The main types of urinary incontinence are urgency, stress and overflow incontinence. Many people have features of more than one type (6,7). Identifying the classification of incontinence helps treatment choice. The most common type is urge incontinence in older men and women.

- **Urgency incontinence:** Patients experience the urge to void immediately preceding or accompanied by involuntary leakage of urine. The amount of leakage ranges from a few drops to large volume. "Overactive bladder" is a syndrome of urinary urgency with or without incontinence, which is often accompanied by nocturia and urinary frequency (8,9). The terms "urgency incontinence" and "overactive bladder with incontinence" are often used interchangeably. Urgency incontinence is more common in older women and may be associated with comorbid conditions that occur with age (10,11). It is believed to result from detrusor overactivity, leading to involuntary detrusor muscle contractions during bladder filling (8). This may be secondary to neurologic disorders, bladder abnormalities, increased or altered bladder microbiome, or may be idiopathic (8,12). The prevalence of involuntary detrusor contractions in healthy and continent community-dwelling older adults was 21 percent has been found in 21 (13).
- **Stress incontinence:** Patients have involuntary leakage of urine that occurs with conditions caused to increased intraabdominal pressure such as exertion, sneezing, coughing, laughing (9,14,15).
- **Mixed incontinence:** Patients have symptoms of both stress and urgency incontinence (9,16).
- **Overflow incontinence:** Overflow incontinence typically presents with continuous urinary leakage or dribbling in the setting of incomplete bladder emptying. Associated symptoms are weak or intermittent urinary stream, frequency, nocturia and hesitancy.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Case (Part 1)

A 76 years old woman visit the doctor for follow-up of hypertension and diabetes mellitus. She has not any complaint. She has said there was no hypoglycemia and hypertensive attack in last 3 months. Her medications include metphormine, basal insulin glargine, a combination of valsartan and hydrochlorothiazide, atorvastatin. When asked about urinary incontinence, she said that urine leakage occurs almost every day. She is wearing adult diapers when she goes out. Urine leakage occurs when she feels sudden sense of urination and tries to reach up toilet. There is no leakage when she coughs. She has no dysuria and constipation. There was not any abnormal finding on physical examination. Fasting blood glucose and hemoglobin A1C levels were in target levels. Urinalysis was normal.

## Nonpharmacologic Treatment of Urge Incontinence

The conservative therapies applied to other types of urinary incontinence are applicable to urgency incontinence/overactive bladder (OAB). The conservative therapies are modifying contributory medications and lifestyle (obesity, caffeine and alcohol consumption) factors, initiating pelvic floor (Kegel) exercises and bladder training, and if present treating vaginal atrophy with topical estrogen therapy (17). The emphasis is to improve quality of life. Risks and side effects of therapy should be carefully balanced with benefits of urinary incontinence treatments.

## Case (Part 2)

After trying nonpharmacologic treatments for one month, patient is still suffering from urinary incontinence. The frequency of leakage decreased but it still occurs on alternate days.

## Pharmacologic Treatment of Urge Incontinence

Medications available for treatment of urgency incontinence are anti-muscarinic agents and beta-adrenergic therapy (mirabegron). The choice of initial agent depends upon side effect profile. Some patients benefit from a combination of an anti-muscarinic and mirabegron (18,19).

**Anti-muscarinics:** Generally, anti-muscarinics are the most commonly prescribed medication (9). Anti-muscarinics have a modest benefit over placebo in reducing urgency incontinence and are associated with potential adverse effects (20,21). The efficacy of all the anti-muscarinic agents is thought to be similar (22). These medications act primarily by increasing bladder capacity and decreasing urgency through blockade of muscarinic receptor stimulation by acetylcholine during bladder storage (23).

**Dosing:** There are six anti-muscarinic agents available in different doses and formulations: darifenacin, fesoterodine, oxybutynin, solifenacin, tolterodine, trospium and propiverine (Table 1). Treatment should start with the lowest dose and titrate up as needed after two weeks if the patient has insufficient response and minimal side effects. Although the quick onset of action of immediate-release anti-muscarinic preparations makes them useful when continence is desired at specific times, the use of extended- over immediate-release formulations is recommended.

# KONUŞMA METİNLERİ

**Table 1:** Anti-muscarinic drugs

Antimuscarinics	Dosages	Adverse Reactions
Darifenacin extended release	7.5-15mg/once a day	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dry mouth (19 to 35 %)</li> <li>• Reduced dose for moderate hepatic impairment</li> <li>• Not recommended for severe hepatic impairment</li> </ul>
Fesoterodine extended release	4-8 mg/once a day	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dry mouth (19 to 35%), constipation (4 to 6%)</li> <li>• Reduced dose for severe renal impairment</li> <li>• Not recommended for severe hepatic impairment</li> </ul>
Oxybutinine immediate release	5 mg/2-4 times a day	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dry mouth (71%) and constipation (9%)</li> <li>• Dizziness (17%) and somnolence (14%)</li> <li>• Often not tolerated by older adults due to anticholinergic (including CNS) side effects</li> <li>• Reduced dose in older adults</li> </ul>
Oxybutynin extended release	5-30 mg/once a day	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dry mouth (35%) and constipation (9%)</li> <li>• Somnolence (6%)</li> </ul>
Oxybutynin transdermal	1 patch twice per week	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dry mouth (10%) and constipation (3%)</li> <li>• Apply under clothing to abdomen, hip, or buttock</li> <li>• Do not use same application site more than once in 7 days</li> <li>• Application site pruritus (14 to 17%); local erythema (8%), rash (3%)</li> </ul>
Solifenacin	5-10/mg once a day	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dry mouth (11 to 28%), constipation (5 to 13%)</li> <li>• Reduce dose for severe renal or moderate hepatic impairment</li> <li>• Not recommended for severe hepatic impairment</li> <li>• Modestly prolongs QTc interval</li> </ul>
Tolterodine extended-release	2-4 mg/once a day	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dry mouth (23 to 35%), constipation (6 to 7%)</li> <li>• Reduced dose for renal and/or hepatic impairment, not recommended for severe renal or hepatic impairment</li> <li>• Modestly prolongs QTc interval</li> </ul>
Tolterodine immediate-release	1-2 mg/once a day	
Trospium extended-release	60 mg/once a day	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Need to take on empty stomach or 1 hour before meal</li> <li>• Dry mouth (9 to 22%), constipation (9 to 10%)</li> <li>• Reduce dose for renal impairment, not recommended for severe renal impairment</li> <li>• Not metabolized by CYP and therefore has a low risk of drug-drug interactions</li> <li>• Avoid alcohol consumption within 2 hours of using extended-release preparation</li> </ul>
Trospium immediate-release	20 mg/once or twice a day	

**Adverse effects:** All anti-muscarinics exert peripheral anticholinergic effects that may limit drug adherence and dose titration (26,27). Anticholinergic effects of anti-muscarinics include urinary retention, dry mouth, constipation, blurred vision for near objects, tachycardia, drowsiness, and decreased cognitive function.

Anti-muscarinics are contraindicated in patients with narrow angle-closure glaucoma, uncontrolled tachyarrhythmias, gastric retention and myasthenia gravis.

Clinical trials including women with incontinence showed that discontinuation of all anti-muscarinics due to adverse effects was higher compared with placebo (20,26). Dry mouth was the most common reason for discontinuation. Less than 50 and 36 percent of patients continue medication beyond six months and one year, respectively (28).

**Follow-up:** Patients must be followed up for response after four to six weeks and determine if a change in medication is necessary. Anti-muscarinics may cause urinary retention. A postvoid residual (PVR) should be checked in patients who develop difficulty urinating or worsening incontinence on an anti-muscarinic, those taking other medications with anticholinergic effects, and women with pelvic organ prolapse beyond the hymen. A PVR >1/3 of the total voided volume is considered to be abnormal (150 mL residual after a void of 300 mL); however, it is reasonable to continue therapy unless voiding difficulty, urinary infection, or worsening overactive bladder occurs. If any of these occur, the drug should be stopped and this class of drug avoided.

# KONUŞMA METİNLERİ

Improvement in symptoms may take up to four weeks and it may take up to 12 weeks for medications to have full efficacy. For patients who do not experience sufficient improvement in symptoms after an adequate trial with a specific anti-muscarinic, the adherence to medication must be assessed. Patients must be encouraged to regular use of the medication. Patients who are taking an anti-muscarinic agent with appropriate compliance but without sufficient improvement or who are unable to tolerate a medication because of side effects may benefit from a different anti-muscarinic, a change in class of medication (mirabegron), or combination pharmacotherapy (24). If symptoms persist after trying at least two medications, another type of therapy is offered rather than continuing medication treatments.

However, if the patient is experiencing side effects or has reached a maximum dose without sufficient benefit, changing to a different anti-muscarinic may be beneficial because side effect profiles differ among anti-muscarinics and patients may respond to one anti-muscarinic and not another (26).

**Mirabegron:** Mirabegron, a beta 3-adrenoceptor agonist, is an option as initial medication as a different choice for patients who do not tolerate or respond to anti-muscarinic medications, are at risk for central nervous system side effects (dementia), or have a contraindication to anti-muscarinic medication. A beta 3-adrenoceptor agonist may also be useful for patients already taking a cholinesterase inhibitor for whom it is preferable to avoid adding anti-muscarinic agents. Mirabegron has similar efficacy to anti-muscarinics but may be somewhat better tolerated. It works by promoting selective beta receptor stimulation of the detrusor muscle to enhance smooth muscle relaxation.

**Dosing:** Mirabegron is started at 25 mg daily and can be increased to 50 mg daily after two to four weeks if it is needed.

**Adverse effects:** Patients with severe or uncontrolled hypertension should not take mirabegron. While clinical trials have not demonstrated significant increases in blood pressure compared with placebo (29), patients can develop hypertension. If blood pressure increases above 160/100, mirabegron must be discontinued.

Urinary retention has been reported with use of mirabegron in patients with bladder outlet obstruction and in those also taking an anti-muscarinic agent (30).

In a prospective case series involving 354 women, discontinuation of mirabegron due to side effects occurred in 10 percent of patients (31). A retrospective observational study of prescription data about 21,996 male and female patients showed that median time-to-discontinuation was 169 days for mirabegron compared with 30 to 78 days for other anti-muscarinics, and 12-month persistence rates were greater with mirabegron than with anti-muscarinic medications (32).

**Follow-up:** Close monitoring is warranted with any medications for OAB. Patients who are taking mirabegron with or without an anti-muscarinic are monitored for new-onset urinary retention by measuring PVR at their follow-up visit in four to six weeks or if new symptoms arise suggesting incomplete bladder emptying such as urinary hesitancy, incomplete emptying, worsening urinary incontinence, or frequency.

**Combination pharmacotherapy:** Anti-muscarinic and beta 3 agonist medications can be used together for patients with persistent symptoms who are unable to increase the anti-muscarinic dose secondary to side effects or dose limits. Urinary retention has been reported when mirabegron is used with an anti-muscarinic agent (30). In two trials comparing mirabegron plus solifenacin in various dosage combinations with solifenacin alone, combination therapy resulted in improved OAB symptoms compared with either monotherapy dose (33,34).

## References

1. Tennstedt SL, Chiu GR, Link CL, et al. The effects of severity of urine leakage on quality of life in Hispanic, white, and black men and women: the Boston community health survey. *Urology* 2010; 75:27.
2. Urinary Incontinence: An inevitable part of aging? National Poll on Health Aging. University of Michigan.

# KONUŞMA METİNLERİ

- November 2018 [www.healthyagingpoll.org/sites/default/files/2018-11/NPHA\\_Incontinence-Report\\_FINAL-110118.pdf](http://www.healthyagingpoll.org/sites/default/files/2018-11/NPHA_Incontinence-Report_FINAL-110118.pdf) (Accessed on November 02, 2018).
3. Buckley BS, Lapitan MC, Epidemiology Committee of the Fourth International Consultation on Incontinence, Paris, 2008. Prevalence of urinary incontinence in men, women, and children--current evidence: findings of the Fourth International Consultation on Incontinence. *Urology* 2010; 76:265.
  4. Gorina Y, Schappert S, Bercovitz A, et al. Prevalence of incontinence among older americans. *Vital Health Stat* 3 2014; :1.
  5. DuBeau CE, Kuchel GA, Johnson T, et al.. Incontinence in the frail elderly. In: *Incontinence*, 4th ed., Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. (Eds), Health Publications Ltd, Paris 2009. p.961.
  6. Holroyd-Leduc JM, Tannenbaum C, Thorpe KE, Straus SE. What type of urinary incontinence does this woman have? *JAMA* 2008; 299:1446.
  7. Barry MJ, Link CL, McNaughton-Collins MF, et al. Overlap of different urological symptom complexes in a racially and ethnically diverse, community-based population of men and women. *BJU Int* 2008; 101:45.
  8. Nygaard I. Clinical practice. Idiopathic urgency urinary incontinence. *N Engl J Med* 2010; 363:1156.
  9. Abrams P, Andersson KE, Birder L, et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010; 29:213.
  10. DuBeau CE, Kuchel GA, Johnson T, et al.. Incontinence in the frail elderly. In: *Incontinence*, 4th ed., Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. (Eds), Health Publications Ltd, Paris 2009. p.961.
  11. Smith PP. Aging and the underactive detrusor: a failure of activity or activation? *Neurourol Urodyn* 2010; 29:408.
  12. Thomas-White KJ, Hilt EE, Fok C, et al. Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota. *Int Urogynecol J* 2016; 27:723.
  13. Resnick NM, Elbadawi A, Yalla SV. Age and the lower urinary tract: What is normal. *Neurourol Urodynam* 1995; 14:577.
  14. Rogers RG. Clinical practice. Urinary stress incontinence in women. *N Engl J Med* 2008; 358:1029.
  15. Steven E Swift and Alfred E. Bent. Basic evaluation of the incontinent female patient. In: *Ostergard's urogynecology and pelvic floor dysfunction*, 6, Alfred Bent, Geoffrey Cundiff, Steven Swift (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008. p.67.
  16. Myers DL. Female mixed urinary incontinence: a clinical review. *JAMA* 2014; 311:2007.
  17. Balk EM, Rofeberg VN, Adam GP, et al. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatments for Urinary Incontinence in Women: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Clinical Outcomes. *Ann Intern Med* 2019.
  18. Burgio KL, Locher JL, Goode PS. Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:370.
  19. Burgio KL, Kraus SR, Meneffee S, et al. Behavioral therapy to enable women with urge incontinence to discontinue drug treatment: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149:161.
  20. Effective Health Care Program. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness. Agency for Healthcare Research Quality 2012. Available at: [http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/169/1021/CER36\\_Urinary-Incontinence\\_execsumm.pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/169/1021/CER36_Urinary-Incontinence_execsumm.pdf) (Accessed on November 19, 2012).
  21. Reynolds WS, McPheeters M, Blume J, et al. Comparative Effectiveness of Anticholinergic. *Obstet Gynecol* 2015.
  22. Qaseem A, Dallas P, Forcica MA, et al. Nonsurgical management of urinary incontinence in women: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2014; 161:429.
  23. Finney SM, Andersson KE, Gillespie JI, Stewart LH. Antimuscarinic drugs in detrusor overactivity and the overactive bladder syndrome: motor or sensory actions? *BJU Int* 2006; 98:503.
  24. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol* 2015; 193:1572.

# KONUŞMA METİNLERİ

25. D'Souza AO, Smith MJ, Miller LA, et al. Persistence, adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. *J Manag Care Pharm* 2008; 14:291.
26. Shamlivan T, Wyman JF, Ramakrishnan R, et al. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 156:861.
27. Layton D, Pearce GL, Shakir SA. Safety profile of tolterodine as used in general practice in England: results of prescription-event monitoring. *Drug Saf* 2001; 24:703.
28. Brostrøm S, Hallas J. Persistence of antimuscarinic drug use. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65:309.
29. Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA, et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol* 2018; 25:196.
30. Myrbetriq. US Food and Drug Administration approved product information. [https://www.us.astellas.com/docs/Myrbetriq\\_WPI.pdf](https://www.us.astellas.com/docs/Myrbetriq_WPI.pdf). (Accessed on May 17, 2018).
31. Duckett J, Balachandran A. Tolerability and persistence in a large, prospective case series of women prescribed mirabegron. *Int Urogynecol J* 2016; 27:1163.
32. Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, et al. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *Eur Urol* 2017; 72:389.
33. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol* 2016; 70:136.
34. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: exploratory responder analyses of efficacy and evaluation of patient-reported outcomes from a randomized, double-blind, factorial, dose-ranging, Phase II study (SYMPHONY). *World J Urol* 2017; 35:827.

# KONUŞMA METİNLERİ

## KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİ

### ÖZGÜR DAĞLI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

Hepatit C virüsü (HCV) akut ve kronik hepatite yol açan, flaviviridea ailesinden lipit yapıda zarflı bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür ve major 6 genotipi vardır. Ülkemizde genotip dağılımında genotip 1b başta olmak üzere belirgin bir genotip 1 hakimiyeti vardır. Virüs en sık parenteral yol ile bulaşır. Kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, damar içi madde kullanımı, cerrahi ve diğer girişimsel işlemler, sık tanımlanan HCV bulaş yollarıdır. Ayrıca cinsel yolla ve anneden bebeğe geçiş de diğer bulaşma yolları arasında yer almaktadır. Dünya nüfusunun yaklaşık %1-5'inin HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Yılda yaklaşık 350 bin kişi HCV enfeksiyonu nedeniyle tüm dünyada hayatını kaybetmektedir. 2015 verilerine göre, 71 milyon kişi kronik HCV ile yaşamaktadır. Çalışmalar 20 yüzyılın 2. yarısında HCV enfeksiyonunun azaldığını göstermiştir. Bununla birlikte dünya genelinde 2015'te 1,75 milyon yeni HCV enfeksiyonu saptanmıştır. Türkiye'de HCV prevalansı dünya geneline göre orta düzeyde prevalans olarak sınıflandırılmıştır. Ülkemizde 2012'de yayınlanan bir çalışmada Anti HCV pozitifliğinin %0,5 ile 1 arasında olduğu bildirilmiştir. 2016 verilerine göre Anti HCV pozitifliği hemodiyaliz hastalarında %3,8, periton diyalizi hastalarında %1,7 böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda %1,96 karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda ise %7,6 olarak saptanmıştır. Akut enfeksiyondan sonra hastaların yaklaşık %80'inde kronik enfeksiyon gelişir. Akut hepatit genelde kendini sınırlar, nadiren de akut karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Ancak genellikle kronik hepatite ilerler. Kronik Hepatit C yıllar içinde siroz ve hepatoselüler kansere (HSK) yol açabilir. Kronik hepatit C küresel bir sağlık sorunudur ve batı toplumunda karaciğer naklinin en sık, ülkemizde ise ikinci sıradaki endikasyonudur. Mortalite oranı edinsel immün yetmezlik sendromundan (AIDS) daha yüksektir. Kür sağlanabilen ilk viral enfeksiyon olup viral kür sağ kalımı uzatmaktadır. Kronik Hepatit C'de tedavinin amacı HCV RNA'yı yok etmektir. Hepatit C virüsü ile enfekte olan her hasta hepatit C tedavisi yönünden değerlendirilmelidir. Karaciğer dışı sebeplerle veya nakil dışı HSK nedeniyle yaşam beklentisi bir seneden az olan hastalar dışındaki bütün hastalar tedavi edilmelidir. Tedaviden önce HCV genotipi ve genotip 1 olanlarda subtip tayini yapılmalıdır. Karaciğer hastalığının evresi tayin edilmelidir. İleri karaciğer hastalığının varlığı tedavi süresini ve rejimini ve tedavi sonrası prognoz ve takibi belirler. İleri karaciğer hastalığını belirlemede klinik belirteçler, laboratuvar bulguları, karaciğer biyopsisi veya invaziv olmayan yöntemler tercih edilmelidir. Sirotik hastaların kompanse veya dekompanse olup olmadıkları belirlenir. Asit varlığı, hepatik ensefalopati, sarılık (Total bilirubin >3 mg/dl) ve özofagus varis kanamasının varlığı dekompanseasyonun belirtileridir. Hastaların Child-Pugh skorları hesap edilmesi gerekir. Özellikle sirotik hastalarda uygun yöntemlerle HSK varlığı sorgulanmalıdır. Son 3 ay içinde tam kan sayımı, INR, açlık şekeri, kreatinin, eGFR, albümin, AST, ALT, alkalen fosfataz, GGT, bilirubin düzeyleri ölçülmelidir. Eşlik eden hastalıklar ve Hepatit B ve HIV koenfeksiyonu araştırılmalıdır. Alkol kullanımı sorgulanmalı, varsa kısıtlanmalıdır. Karaciğeri etkileyecek bütün durumlar gözden geçirilmelidir. Eğer bazı hastalara tedavi için öncelik verilecekse ileri karaciğer hastalığı olanlar, ekstrahepatik tutulumu olanlar, hepatit C bulaştırma riski yüksek olanlara öncelik verilmelidir. Hasta hepatit A ve hepatit B için bağışık değilse hepatit A ve hepatit B aşılımaları yapılmalıdır. Siroz ise pnömokok aşısı yapılmalıdır. Hastaların karaciğeri bozabilen alkol, diyabet, obezite gibi diğer durumlar bakımından kontrolleri de yapılmalıdır. Hastaların daha önce ilaç kullanıp kullanmadığı, genotip analizleri, kronik böbrek hastalığı daha önce proteaz inhibitörü, sofosbuvir, peginterferon, ribavirin veya NS5A inhibitörlü tedavi başarısızlığı, solid



# KONUŞMA METİNLERİ

organ transplant alıcıları (Böbrek nakilli hastalar dahil), akut hepatit c varlığı ve madde bağımlılığı araştırılmalıdır. Tüm bu veriler kullanılacak olan antiviralleri belirlemekte önemlidir. 1989'da HCV'nin tanımlanmasından sonra tedavi stratejileri son 10 yılda HCV'nin yaşam döngüsünde farklı hedefleri inhibe edebilen, antiviral etkinliği yüksek yeni oral ilaçların geliştirilmesi ile yüksek oranda tedavi başarısı olan bir duruma ulaşmıştır. HCV tedavisinde; HCV replikasyon siklusunu inhibe eden, virüs eliminasyonu ve kür sağlayan doğrudan etkili antivirallerin (DEA) kullanılmasıyla tedavide belirgin yol alınmıştır. Yan etkileri az, daha iyi tolere edilen ve tedavi süresini 8-12 haftaya kadar azaltan DEA ilaçlar, subkutan enjeksiyon yoluyla kullanılan interferon temelli tedavilerin tamamen yerine geçmiştir. DEA temelli tedaviler sonucunda HCV eradikasyonu sağlanarak karaciğer fonksiyonlarının düzeldiği, hastalık gidişatının iyileştiği, siroz ve HSK gelişiminin azaldığı gösterilmiştir. Ek olarak bu tedaviler ile kompanse ve dekompanse sirotik hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm oranının azaldığı gösterilmiştir. DEA ile HCV tedavisine ilişkin maliyet etkililik analizlerinde HCV ile enfekte tüm hastaların tedavi maliyetlerinin karşılanamayacak kadar yüksek olduğu görülsede, hafif ve ileri karaciğer hasarı olan hastaların tedavisinin maliyet etkin olduğu bildirilmiştir. Sofosbuvir 400 mg (Sovaldi) 1x1, Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 90 mg (Harvoni) 1x1, Paritaprevir 75 mg+ritonavir 50 mg+Ombitasvir 12.5 mg (Viekirax) 1x2, Dasabuvir 250 mg (Exviera) 2x1, Glecaprevir 100 mg+Pibrentasvir 40 mg (Maviret) 3x1, Ribavirin 200 mg (Viron) <75 kg olanlarda 1000 mg/gün ≥75 kg olanlarda 1200 mg/gün Hepatit C tedavisinde dünyada onaylanmış Türkiye'de ruhsatlı tedavi seçenekleridir. Doğrudan etkili antivirallerin çok yüksek etkinlikleri olduğu için ve kısa süre kullanıldıkları için tedavi sırasında etkinliği önceden kestirecek ara değerlendirmeler yapılması gerekmemektedir. Erken HCV RNA değerlerinin cevapsızlığı öngördüğüne dair veri yoktur. Bu nedenle etkinlik takibi tavsiye edilmemektedir. Ancak hastaların tedavi uyumunu değerlendirmek için ve çok az oranda olabilecek breakthrough'yu yakalayabilmek için tedavinin 4'üncü haftası veya az öncesinde HCV RNA düzeyine bakılması uygun olabilir. HCV RNA pozitif olanlarda 6'ncı haftada ölçüm tekrarlanabilir. Etkinlik takibi tavsiye edilmediğine göre tedaviye başlamadan önce bakılan HCV RNA düzeyinden sonra sadece tedavi sonrası 12 veya 24 haftada HCV RNA bakılması yeterlidir. Etkinlik için takip edilmese bile ilaçların yan etkileri ve ilaç etkileşimleri yönünden tedavi sırasında hastalar izlenmelidir. DEA ilaçların en sık karşılaşılan yan etkileri halsizlik, baş ağrısı ve kaşıntıdır. Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir kombinasyonunda bilirubin ve ALT yükselmeleri görülebilir. Ama tedavide değişiklik yapacak düzeyde değildir. DEA için ilaç doz ayarlaması yoktur. Eğer ALT >10 kat yükselme, sepsis ya da açıklanamayan ciddi bir yan etki oluşursa tedavi tam olarak kesilmelidir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan ve Sofosbuvir kullanan hastalar bu yönden de takip edilmelidir. Ribavirinli tedavi kullanan hastalarda 2, 4, 8 ve 12. haftalarda hemoglobin düzeyi bakılmalıdır. Eğer anemi geliştirse takip sıklığı artırılabilir. Ribavirin tedavisi sırasında gelişebilecek anemi için ribavirin doz ayarlaması yapılmalıdır. Proteaz inhibitörleri karaciğer fonksiyonları bozuk olanlarda kullanılmamalıdır. Bu nedenle siroz hastalarında kullanıldıklarında karaciğer yetmezliği açısından dikkat edilmelidir. Dekompanse sirozlarda zaten kontrendikedirler. DEA tedavisi sırasında gebelik kesinlikle engellenmelidir. Ribavirin kullananlarda tedavi bittikten 6 ay sonrasına kadar gebeliğe izin verilmemelidir. Hastaların ilaçlarını düzenli kullanması sağlanmalıdır. Hasta yakınlarından da yardım alınabilir. Alkol ve uyuşturucu kullananlarda psikiyatri desteği alınabilir. Düzenli ilaç kullanılmaması breakthrough ve cevapsızlık ve ilaç direnç mutasyonlarının seçilmesine neden olabilir. Sonraki tedavileri de tehlikeye atabilir. DEA ile tedavi edilip tedaviye cevap vermemiş hastalar için yeni tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir. Tekrar tedavi edilemeyen hastalar, hastalığın ilerlemesi yönünden 6 – 12 ayda bir takip edilmelidirler. Bu maksatla hastaların karaciğer fonksiyon testleri, hemogramları ve protrombin zamanı ölçümleri yapılmalıdır. İleri fibrozisi olmayan hastalar 1– 2 senede bir invaziv olmayan yöntemlerle fibrozis açısından değerlendirilmelidir. İleri fibrozisi olan hastalara HSK gelişmesi açısından 6 ayda bir karın ultrasonu yapılmalıdır. Siroz olan hastalar ösefagus varisleri açısından takip edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. He L F, Alling D, Popkin T et al. Determining the size of nonA non-B hepatitis by filtration. J Infect Dis 1987;156:636-640
2. Papatheodoridis G, Hatzakis A. Public health issues of hepatitis C virus infection. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012;26:371-80.

# KONUŞMA METİNLERİ

3. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4): 1333-42.
4. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1020-1026.
5. Global Hepatitis Report, 2017. World Health Organization <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (Erişim tarihi: 10.03.2018)
6. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2017;66:153-194.
7. Kaymakoğlu S, Köksal İ, Tabak F, Akarca US, Akbulut A, Akyüz F, et al. Guidelines Study Group VH. Recommendation for treatment of hepatitis C virus infection. *Turk J Gastroenterol* 2017;28(Suppl 2):94-100.
8. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Impact of sustained virologic response with direct-acting antiviral treatment on mortality in patients with advanced liver disease. *Hepatology* 2017 Jul 27. doi: 10.1002/hep.29408.
9. Kim WR, Mannalithara A, Lee H, Osinusi AO, Schall R, Brainard DM. Survival Benefit of Direct- Acting Antiviral Therapy in Patients with Decompensated Cirrhosis. AASLD Annual Meeting 2017, Washington, DC, USA, October 20-24. [http://www.natap.org/2017/AASLD/AASLD\\_157.htm](http://www.natap.org/2017/AASLD/AASLD_157.htm) (Erişim tarihi: 10.03.2018)
10. Chhatwal J, Kanwal F, Roberts MS, Dun MA. Cost-effectiveness and budget impact of hepatitis C virus treatment with sofosbuvir and ledipasvir in the United States. *Ann Intern Med* 2015;162:397-406.
11. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-1898.
12. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879-1888.
13. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, Aguilar H, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1594-603.
14. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida EM, Fornis X, Lovell SS, Da Silva-Tillmann B, Collins CA, Campbell AL, Podsadecki T, Bernstein B. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):1973-82.
15. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr, Fried MW, Terrault NA, O'Leary JG, Vargas HE, Kuo A, Schiff E, Sulkowski MS, Gilroy R, Watt KD, Brown K, Kwo P, Pungpapong S, Korenblat KM, Muir AJ, Teperman L, Fontana RJ, Denning J, Arterburn S, Dvory-Sobol H, Brandt-Sarif T, Pang PS, McHutchison JG, Reddy KR, Afdhal N; SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease *Gastroenterology*. 2015 Sep;149(3):649-59.
16. Sulkowski MS, In Practice Hepatology, Hepatitis C Management in Special Populations, Persons Who Inject Drugs, Last Reviewed: 8/17/18.

# KONUŞMA METİNLERİ

## DİYABET İLAÇLARI: KARDİYAK KORUMA MI RİSK Mİ?

### ÖZLEM HALİLOĞLU

ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI KLİNİĞİ, TC SAĞLIK BAKANLIĞI,  
GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Kardiyovasküler hastalıklar, Tip 2 diyabetik hastalarda en sık ölüm nedenidir. Amerika Kalp Cemiyeti (AHA)/Amerika Diyabet Cemiyeti (ADA) uzlaşısı bildirisinde açlık plazma glukozunda her 18mg/dl'lik ve HbA1c'deki %1'lik artışın kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler olaya bağlı ölüm riskinde sırasıyla %17 ve %18 oranında artışa neden olduğu bildirilmiştir.

1998 yılında yapılan UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında sıkı kan şekeri kontrolünün mikrovasküler komplikasyonları belirgin azaltmakta olduğu ancak makrovasküler komplikasyonlar üzerine etkisinin kardiyovasküler hastalığı olmayan tip 2 diyabetik bireylerde intensif tedavinin 10. yılından sonra belirginleştiği gösterilmiştir(1). Bu çalışmadan 10 yıl sonra yayınlanan Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) çalışmasında ise yoğun glisemik kontrol ile majör KV olaylarda azalma olmamakla birlikte mortalitede artış saptanmıştır(2). 2007 yılında Nissen ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmada ise rosiglitazon tedavisinin myokard enfarktüsü riskinde %43 oranında artış yaptığı saptanmıştır(3).

Tüm bu veriler sonrası 2008 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) anti-diyabetik ajanların onaylanma kriterlerini yenilemiş ve tüm yeni antidiyabetik ajanların, "kardiyovasküler olay" riskini arttırmadığını gösteren çalışmaların yapılmasını gerekli kılmıştır. Bu tarihten itibaren yeni geliştirilen anti-diyabetik ajanlarda "kardiyovasküler sonlanım çalışmaları" yapılmıştır.

Kardiyovasküler sonlanım çalışmalarında sıklıkla primer sonlanım için 3 odaklı major advers kardiyovasküler olay (MACE) sonlanımına bakılmıştır. MACE'deki 3 kriter; kardiyovasküler sebeplerden ölüm, non-fatal myokard enfarktüsü ve non-fatal inmedir. Bazı çalışmalarda bu 3 kritere 4. olarak "kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışı" kriteri de eklenmiştir.

Kardiyovasküler sonlanım çalışmaları 2008'den sonra yukarıda belirtilen kriterlere uygun olarak yapılmaya başlandığı için bu tarihten önce kullanılmakta olan eski anti-diyabetik ajanların birçoğunda kriterlere uygun çalışmalar bulunmamaktadır ancak uzun yıllardır kullanılan bu ajanlarla yapılmış eski çalışmalar da bu ilaçların kardiyovasküler etkinlik ve güvenliği açısından fikir vermektedirler.

Metformin tip 2 DM tedavisinde yaşam tarzı değişikliğinden sonra 1. seçenek olarak kullanılan ajandır. Etkili glukoz düşürme, minimal hipoglisemi riski, kilo azaltıcı etkileri, düşük maliyet en önemli avantajlarıdır. Metformin ile yapılan çalışmalarda myokard enfarktüsü, kalp yetersizliği ve inme riskini azalttığı gösterilmiştir.

Sulfonilürelerle ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Yeni nesil sulfonilürelerin kardiyovasküler açıdan daha güvenli olduğu gösterilmiştir. Bu ajanlarla yapılan randomize kontrollü çalışmalardan derlenen bir meta-analizde MACE veya myokard enfarktüsü açısından önemli etkileri saptanmazken inme ve KV sebeplere bağlı ölüm riskinde artış saptanmıştır(4).

Rosiglitazonun myokard enfarktüsü ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırıcı etkisini aksine bir diğer tiazolidinedion grubu ajan olan pioglitazonun plazma lipid seviyelerini ve iskemik hasara bağlı apoptozu azaltarak ateroskleroz

# KONUŞMA METİNLERİ

gelişiminde azalma yaptığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar ışığında tiazolidinedionların kardiyovasküler etkilerinin bir sınıf etkisi olmadığı anlaşılmıştır.

Meglitinidlerin kardiyovasküler etkileri açısından veriler kısıtlıdır.

Bir alfa-glukozidaz inhibitörü olan akarbozun kardiyovasküler sonlanım çalışması olan Acarbose cardiovascular evaluation (ACE) çalışmasında Çinli koroner arter hastalığı ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda akarbozun MACE'de azalma sağlamadığı ancak diyabet gelişiminde azalma yaptığı gösterilmiştir(5).

DPP-IV inhibitörlerinden sitagliptin (TECOS), saksagliptin (SAVOR-TIMI) ve linagliptin (CARMELINA) ile ilgili günümüze kadar yapılmış KV sonlanım çalışmalarında plaseboya göre bu ajanların non-inferior olduğu gösterilmiştir ancak SAVOR-TIMI çalışmasında saksagliptin ile kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışlarında anlamlı artış saptanmıştır(6-8). Vildagliptinin kardiyovasküler sonlanım çalışması bulunmamaktadır.

Türkiye'de hali hazırda kullanılmakta olan Glucagon like peptide -1 (GLP-1) reseptör agonistlerinden liksisenatid (ELIXA) ve eksenatidin 1 haftalık uzun etkili formunun (EXSCEL) kardiyovasküler etkiler açısından plaseboya benzer olduğu ancak liraglutid (LEADER) ve dulaglutid (REWIND) ajanlarının plaseboya göre MACE'de anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir(9-11).

Yeni anti-diyabetik ajanlardan olan sodyum glukoz co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörlerinden ülkemizde kullanılmakta olan empagliflozinin kardiyovasküler sonlanım çalışması olan EMPAREG-OUTCOME çalışmasında empagliflozinin MACE'de, kardiyovasküler ölümlerde ve kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışında belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir(12). Bir diğer SGLT-2 inhibitörü olan dapagliflozinin çalışması olan DECLARE-TIMI'de ise ajanın MACE ve kardiyovasküler hastalığa bağlı ölümler açısından placebo ile benzer olduğu ancak kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışında belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir(13). DECLARE-TIMI çalışmasının en önemli özelliği kardiyovasküler hastalığı olmayan hasta sayısının en fazla olduğu çalışma olmasıdır. SGLT-2 inhibitörleriyle ilgili 3 büyük çalışmanın meta-analizinde ise bu ajanların MACE'de %11'lik bir risk azalması yaptığı ancak bu yararın sadece kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı olanlarda görüldüğü gösterilmiştir. Ayrıca bu grup ajanların bir diğer önemli avantajı ise kardiyovasküler hastalıktan bağımsız olarak renal hastalık progresyonunda %45 oranında azalma sağlamalarıdır(14).

U-100 insülin glarjin ve insülin degludek, kardiyovasküler sonlanım çalışmalarının yapıldığı insülinlerdir. U-100 insülin glarjinin ORIGIN çalışması ile MACE açısından placebo ile benzer olduğu gösterilmiştir(15). İnsülin degludek ise DEVOTE çalışması ile insülin glarjin ile karşılaştırılmış ve her iki ajanın benzer etkinlik ve güvenlikleri olduğu saptanmıştır(16).

Tüm bu bilgiler ışığında 2018 Eylül'de yapılan Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (EASD) kongresinde ADA-EASD uzlaşma raporu açıklanmış ve 2019 ADA bildirisinde de bu rapor aynen kabul edilmiştir(17). Bu rapora göre tip 2 diyabet tedavisinde yaşam tarzı değişikliği ve metformin tedavisinden sonra HbA1c hedeflenen değerlerin üzerinde ise hastalarda kardiyovasküler hastalık veya kalp yetersizliği-kronik böbrek hastalığı varlığı en önemli kriterler olmuş; kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı olanlarda kardiyovasküler yararı kanıtlanmış GLP-1 reseptör agonistleri veya SGLT-2 inhibitörleri ilk seçenek olarak kabul görmüştür. Kalp yetersizliği veya kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda ise eğer kontrendikasyon yok ise SGLT-2 inhibitörlerinin 1. tercih olması, eğer SGLT-2 inhibitörleri kullanılamayacaksa kardiyovasküler yararları kanıtlanmış GLP-1 reseptör agonistlerinin tercih edilmesi önerilmiştir. Bu ajanlarla tedavi ile yine de glisemik kontrol sağlanamıyorsa bu tedavilere ek olarak kardiyovasküler yararları gösterilen diğer anti-diyabetik ajanların kullanılması önerilmiştir.

## Kaynaklar:

1. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 837-853.

# KONUŞMA METİNLERİ

2. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
3. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471.
4. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(10):938-95.
5. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):877-886.
6. Fei Y, Tsoi MF, Kumana CR, Cheung TT, Cheung BMY. Network metaanalysis of cardiovascular outcomes in randomized controlled trials of new antidiabetic drugs. *Int J Cardiol*. 2018;254:291-296.
7. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-1326.
8. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3): 232-242.
9. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23): 2247-2257.
10. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-1239.
11. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22): 2117-2128.
13. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357.
14. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393(10166): 31-39.
15. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-328.
16. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(8):723-732.
17. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033.

# KONUŞMA METİNLERİ

## APPROACH TO POLYPHARMACY

ALPER DÖVENTAŞ

ISTANBUL UNIVERSITY-CERRAHPASA, CERRAHPASA FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, DIVISION OF GERIATRICS

Optimizing drug therapy is an essential part of medicine. Deciding which the best drug for indication; determining a dose for the patient's status; know the effectiveness and toxicity are important for physicians, but educating the patient about expected side effects, and indications for consulting are usually ignored.

Avoidable adverse drug reactions (ADRs) are the serious consequences of inappropriate drug prescribing, especially elderly patients. Any new symptom would be able to drug-related.

Prescribing for older patients is very difficult. The physician should be cautious because of age-related changes in pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism, excretion) and pharmacodynamics (the physiologic effects of the drug).

Increasing in the body fat relative to skeletal muscle with aging may result in an increased volume of distribution. The decreased drug clearance and the natural decline in renal function would be worsened with renal diseases. Larger drug reservoir and drug half-lives would cause longer plasma drug concentrations and decreased clearance. Also, the hepatic function declines with age and may lead to ADRs.

Polypharmacy is defined as the use of 5 or more and at least one inappropriate drug. It is important to consider the number of over-the-counter and herbal/supplements used either.

Polypharmacy has been associated with increased risk of adverse drug events (ADEs) and hospital admission and, decreased physical and cognitive capacity. Also, polypharmacy is an independent risk factor for hip fractures.

A prescribing cascade develops when an ADE is misinterpreted as a new medical condition and additional drug therapy is then prescribed to treat this medical condition.

Elderly patients have many complex diseases. We usually have to give multiple medications, but there must be a balance is required between over/under-prescribing.

The most important thing is the treatment would have to be individual and systematic management for physical, functional and cognitive status. This process should be considered with the patient's life expectancy and the goals of care.

When we decide to prescribe medication; we have to ask ourselves:

1. Is there a real indication for this drug?
2. Is this drug the most effective for this condition?
3. Is the dosage correct for this patient?
4. Are the directions correct for an old patient?
5. Are the directions practical for this patient?
6. Are there clinically significant drug-drug interactions?

# KONUŞMA METİNLERİ

7. Are there clinically significant drug-disease/condition interactions?
8. Is there unnecessary duplication with other drugs?
9. Is the duration of therapy acceptable?
10. Is this drug cost-effective?

The most widely used criteria for inappropriate medications are the Beers criteria developed in 1991. Medications are grouped into five categories: 1) Potentially inappropriate in most older adults, 2) Typically be avoided in older adults with certain conditions, 3) Drugs to use with cautiously 4) Drug-drug interactions, 5) Drug dose adjustment based on kidney function. The criteria have been updated in 2019, and are available online.

The Screening Tool of Older Person's Prescriptions (STOPPP) criteria, was created in 2008 and updated in 2015. The STOPPP/START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria reduced the number of adverse drug events. The use of these criteria was reduced the medication costs during the hospitalization but did not reduce the length of stay.

The FORTA (Fit FOR The Aged) list identifies medications rated in four categories; it was developed in Germany. But the tool's clinical outcomes are ongoing. In a different approach, a Drug Burden Index has been modeled with anticholinergic and sedative effects, the total number of medications, and daily dosing. Another expert panel has identified quality indicators for appropriate medication use as part of the Assessing Care of Vulnerable Elders (ACOVE) project. These indicators have practical suggestions on how to improve prescribing practices. In addition, these indicators specify drug therapies that either should not be prescribed or careful monitoring after they have been initiated.

Many older patients with a normal creatinine have modestly impaired renal function; because of decreased muscle mass, serum creatinine levels may not well reflect renal function. As a general rule, the initial dose for starting medications -except for antibiotics- should be reduced as tolerated by monitoring side effects.

A stepwise approach to prescribing for older adults should include periodic review of current drug therapy; discontinuing unnecessary medications; considering nonpharmacologic alternative strategies; considering safer alternative medications; using the lowest possible effective dose; including all necessary beneficial medications.

## References:

1. Alagiakrishnan K, Mah D, Padwal R. Classic challenges and emerging approaches to medication therapy in older adults. *Discov Med*. 2018 Oct;26(143):137-146.
2. Mair A, Fernandez-Llimos F, Alonso A, Harrison C, Hurding S, Kempen T, Kinnear M, Michael N, McIntosh J, Wilson M, The Simpathy consortium Polypharmacy Management by 2030: a patient safety challenge. Coimbra: SIMPATHY Consortium; 2017. [http://www.simpathy.eu/sites/default/files/Managing\\_polypharmacy2030-web.pdf](http://www.simpathy.eu/sites/default/files/Managing_polypharmacy2030-web.pdf)
3. Paula A Rochon, Drug prescribing for older adults. Literature review current through: Jul 2019. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
4. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel.
5. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67(4):674-694.
6. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015 Mar;44(2):213-8. doi: 10.1093/ageing/afu145. Epub 2014 Oct 16. Review. Erratum in: *Age Ageing*. 2018 May 1;47(3):489.

# KONUŞMA METİNLERİ

## BAŞAĞRISI TEDAVİSİ

### YAVUZ ALTUNKAYNAK

İSTANBUL BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞT. HASTANESİ

Ağrı, organizma veya dokuları zedelemeye yönelik iç ve dış uyaranlara karşı vücudun oluşturduğu bir durum ya da davranış şekli olarak tanımlanabilir...Nöroloji pratiğimizde şüphesiz en sık karşılaştığımız yakınmaların başında başağrısı yer alır. Primer başağrıları tüm başağrıların %90'ını oluşturmaktadır. Primer başağrıların belirlenmiş tanı kriterleri tanı koymada hekime yol gösterir. Uluslararası başağrısı topluluğunun son klasifikasyonu olan "The International Classification of Headache Disorders 3rd edition" tüm başağrıları tanı kriterleri tekrar gözden geçirilmiş, hekimler arasında başağrısı tanılarında standardizasyon amaçlanmıştır. Tanıya doğru yaklaşım ile uygun tetkiklerin istenmesi ve yorumlanması, doğru tedavi olanağı sağlamakta, ayrıca primer başağrıların başağrısı ile ilişkili iş görmezlikleri de azaltılmaktadır.

Basağrıların sınıflandırılması Uluslararası Basağrısı Topluluğu'nun ICHD-3 sınıflandırması ana başlıkları ile şu şekildedir:

- A. Primer başağrıları
  1. Migren
  2. Gerilim tipi başağrısı
  3. Trigeminal otonomik başağrıları
  4. Diğer primer başağrısı sendromları
- B. Sekonder başağrıları
  1. Baş ve/veya boyun travmasına bağlı başağrısı
  2. Kranial veya servikal damarsal bozukluklara bağlı başağrısı
  3. Damarsal olmayan intrakranial bozukluklara bağlı başağrıları
  4. Madde kullanımı veya kesilmesine bağlı başağrısı
  5. Enfeksiyona bağlı başağrısı
  6. Homeostaz bozukluğuna bağlı başağrısı
  7. Kranium, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, ağız ya da diğer yüz veya kranial yapıların bozukluklarına bağlı başağrısı ya da yüz ağrısı
  8. Psikiyatrik bozukluklara bağlı başağrısı
- C. Ağrılı kranial nöropatiler, diğer yüz ağrıları ve diğer başağrıları
  1. Ağrılı kranial nöropatiler ve diğer yüz ağrıları
  2. Diğer başağrısı bozuklukları (sınıflandırılmayan)

Primer başağrıları santral sinir sistemi ve diğer sistemik hastalıklarla ilişkili olmayan başağrılarıdır. Sekonder başağrıları ise sistemik veya santral sinir sistemi patolojilerine sekonder olarak ortaya çıkan başağrılarıdır. Hızlı tanı çoğu zaman yaşamsal önem taşır. Yakın zamansal ilişkili bir nedenin tedavisi veya kendiliğinden düzelmesi ile başağrısının ortadan kalkması gerekir. İlerleyici patolojilerde başağrısı tedaviye dirençlidir.



# KONUŞMA METİNLERİ

## AĞRI TEDAVİSİ;

### SPESİFİK OLMAYAN İLAÇLAR

NSAİİ Grubu; Etkileri siklooksijenaz-1 (COX) ve COX-2 enzimlerinin nonselektif inhibisyonu sayesinde ortaya çıkar. Bu şekilde araşidonik asitin prostaglandinlere dönüşümünü baskılar. Prostaglandinler doğrudan meningeal nosiseptör aktivasyonundan sorumlu olabilmektedir. NSAİİ'lerin analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuvar etkileri vardır. Bu moleküllerin çoğu zayıf organik asit oldukları için düşük pH'lı, inflamasyonun olduğu bölgelerde birikme eğilimindedir. NSAİİ grubu ilaçlar deneysel modellerde durada nörojenik inflamasyonu, meningeal nosiseptör sensitizasyonunu ve kan-beyin bariyerini de geçebiliyorlarsa santral trigeminal sensitizasyonu baskılamaktadır. Hatta triptanlardan farklı olarak halihazırda oluşmuş sensitizasyonu da geri çevirebildikleri gösterilmiştir. Başağrısı tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan NSAİİ grubu ilaçlar, asetilsalisilik asit, ibuprofen, naproksen, ketorolak ve diklofenaktır. NSAİİ'ler farmakokinetik özellikleri ile birbirlerinden ayrılır. İbuprofen ve diklofenak oral alım sonrası daha hızlı emilir ve 2 saat içinde atak kontrolü sağlayabilirler. Ancak yarı ömürleri 2 saat gibi kısa bir süredir, bu nedenle başağrısı ilerleyen saatlerde tekrarlayabilir ve dozun yenilenmesi gerekebilir. Naproksenin yarı ömrü daha uzundur (14 saat), ancak etkisi daha yavaş başlar. Asetilsalisilik asitinde, 900-1000 mg dozunda kullanılması koşulu ile, basit ve etkili bir ajan olabileceği (yarı ömrü 6 saattir) unutulmamalıdır.

**Asetaminofen:** Anti-inflamatuvar etkisinin olmamasından ötürü NSAİİ'lerden ayrılmamakla birlikte COX inhibitör etkisi sayesinde başağrısı tedavisinde etkilidir. Kolayca erişilebildiği ve ucuz olduğu için birçok hastanın ilk tercihidir. Gastrointestinal yan etkisi, NSAİİ'lere göre çok azdır. Gerilim tipi başağrılarında oldukça etkili olmasına karşın, migren için tek başına etkinliği genellikle hafif ataklar ile sınırlıdır. Daha çok kombinasyon tedavisi olarak tercih edilmektedir. Başağrısı atakları için 1000 mg dozu tercih edilmelidir. Kısa yarı ömrü (2-3 saat) nedeniyle doz tekrarı gerekebilir.

**Dopamin reseptör antagonistleri:** Özellikle migrendeki bulantı-kusma belirtisinin semptomatik tedavisinin yanı sıra, primer migren atağına yönelik de etki gösterdiği anlaşılmıştır. Bu nedenle yardımcı tedavi olarak kullanıldıkları gibi, acil servislerde intravenöz metoklopramid akut atak tedavisinde tercih edilmektedir. Dopamin reseptör antagonistlerinin migrene spesifik etkisinin mekanizması henüz anlaşılamamıştır. Ancak periaqueductal gri cevher, hipotalamus ve bazal ganglialarda önemli ölçüde eksprese edilen D2 reseptörlerine karşı antagonizmanın bu etki için gerekli olduğu bilinmektedir. Migren atağının özellikle prodrom döneminde görülen baş dönmesi, bulantı ve aşırı esneme gibi belirtilerin dopaminerjik reseptörlerin duyarlılığının artması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Klasik olarak antiemetik olarak kullanılan metoklopramid, domperidon gibi antagonistler migren atağına eşlik eden bulantı ve kusmanın giderilmesini, ayrıca gastrointestinal sistemde prokinetik etki ile oral yolla alınan ajanların daha iyi emilimini sağlar. Metoklopramid kan-beyin bariyerini geçebildiği için santral etki de gösterir ve sık kullanımı sonucunda, distoni ve parkinsonizm gibi ekstrapiramidal yan etkiler, ayrıca artmış prolaktin salınımı sonucu galaktore ve infertilite ortaya çıkabilir. Domperidonun ise etkisi sadece periferik etkilidir.

**Narkotik analjezikler:** Bağımlılık risklerinin yanı sıra, ağrı kontrolü sonrası atağın sıklıkla tekrarlanması ve opioid-ilişkili hiperaljezi riskleri nedeniyle rutin pratikte çok zorlu durumlar dışında tercih edilmemelidir.

### SPESİFİK TEDAVİLER

**Ergot alkaloidleri ve triptanlar:** Serotonerjik 5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptörlerine agonistik etki gösteren, migrene spesifik ilaçlardır. 5-HT<sub>1B</sub> reseptörleri intrakraniyal ve ekstrakraniyal arterlerin duvarında düz kaslarda bulunur. 5-HT<sub>1D</sub> reseptörleri ise trigeminal nosiseptif nöronların periferik ve santral terminallerinde bulunur. Ayrıca TNC'deki ikincil nöronların dendritleri de bu reseptörleri eksprese eder. Bu reseptörler G-proteinlerine bağımlı olarak çalışır ve adenilat siklazı inhibe ederek hücre içi cAMP düzeyini düşürür. 5-HT<sub>1B</sub> reseptörleri üzerine agonistik etki sonucunda serebral ve meningeal arterlerde vazokonstriksiyon yanıtı görülür. Aynı zamanda nöronlar üzerindeki doğrudan etki ile trigeminal aferentlerin periferik ve santral terminallerinden CGRP başta olmak üzere vazoaktif peptitlerin salınımı engellenir. Trigeminal ganglionda da etki göstererek CGRP salınımını ve etkisini baskılayarak buradaki sinyal amplifikasyonunu ve pozitif geri besleme döngüsünü kırar. Bu şekilde dural nörojenik inflamasyona ve periferik ve santral nosiseptör sensitizasyonuna yol açan süreç kırılmış olur. Ayrıca mast hücrelerinde de 5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptörlerinin eksprese edilmesi sonucunda ergot ve triptan molekülleri mast hücrelerinin degranülasyonunu ve histamin açığa çıkışını da doğrudan

# KONUŞMA METİNLERİ

baskılayabilir. Mevcut deliller ana etki yolunun vazokonstriksiyon değil dural nörojenik inflamasyonu baskılamak olduğunu düşündürmektedir. Sumatriptan gibi kan-beyin engelini geçmeyen triptanların geçen triptanlar kadar etkili olması da temel etki yerinin periferik olduğu görüşünü desteklemektedir. Son zamanlarda kan-beyin engelini geçemeyen anti-CGRP monoklonal antikoları ile elde edilen başarı da dural nörojenik inflamasyonun baskılanmasının migren tedavisindeki öneminin altını çizmektedir. Ergot alkaloidleri ve triptanların genel olarak etkileri benzer olsa da reseptör seçiciliği yönünden birbirinden ayrılır. Ergot alkaloidleri migrene spesifik tedavi amacıyla tarihsel olarak ilk kullanılmış ajanlardır. Triptanlar 5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptörlerine selektif iken, ergot alkaloidleri diğer serotonerjik, dopaminerjik ve adrenerjik reseptörlere de bağlanırlar. Bu nedenlerle ergot türevleri önemli yan etki potansiyelini de beraberinde getirmektedir. Örneğin; vasküler serotonerjik reseptörlere yoğun afiniteleri de olduğundan sistemik vazokonstriksiyon ve dolayısıyla kardiyovasküler riskler ortaya çıkmaktadır. Uterus üzerindeki kontraktıl etki nedeniyle gebelerde kontrendikedirler. Ayrıca 5-HT<sub>2B</sub> reseptörlerine afiniteleri nedeniyle kalp kapakları gibi dokularda fibrozisi tetikler. Ergotamin ve dihidroergotamin, bu nedenle, migren tedavisinde oldukça etkin olmalarına karşın, yerlerini büyük ölçüde triptanlara bırakmışlardır. Triptanlar, 5-HT<sub>1B/1D</sub> reseptörlerine selektif oldukları için yan etki profilleri daha kolay tolere edilebilir niteliktedir. Aynı zamanda ergot alkaloidlerinden de daha etkindirler.

## YENİ NESİL TEDAVİLER

**Lasmiditan:** 5-HT<sub>1F</sub> reseptörlerinin selektif agonistidir. Bu reseptörler 5-HT<sub>1D</sub>'lere benzer bir dağılım gösterir ve etkileri benzerdir. Ancak triptanlardan farklı olarak, kan damarları üzerindeki 5-HT<sub>1B</sub> reseptörlerine etki etmediği için lasmiditan koroner ve serebral vazokonstriksiyona neden olmaz. Lasmiditan, oldukça lipofilik bir molekül olup etkisini santral bölgelerde de gösterdiği düşünülmektedir. Lasmiditan'ın ilk faz-2 ve faz-3 çalışmaları plaseboya karşı etkinliğini göstermiştir. Uzun dönemli faz-3 çalışmalar halen devam etmekte olup, potansiyel klinik kullanımını belirleyecektir.

## PRİMER BAŞAĞRILARINDA TEDAVİ;

Acil servis ve polikliniklere, hastanın yaşam kalitesini düşürmesinden dolayı en sık başağrısı başvuru nedeninin akut migren atakları ve kronikleşen migren olduğunu söyleyebiliriz.

**Migrende tedavi prensipleri;** Atak kontrolünde birinci adımın tetikleyicilerden uzak durmak, düzenli uyku, öğün atlamama, aşırı analjezik kullanımından kaçınmak olduğu anlatılmalı. Ağrı günlüğü ile atak sayısı, şiddeti ve tedaviye yanıtı kayıt altına alınması sağlanmalı.

## Migren akut atakta

- Sessiz, karanlık ortam, analjezik alınacaksa başlangıçtan sonra en kısa sürede alınması ve hareketsiz kalınmasını öner. Buz uygulamaları ve masaj ağrıyı hafifletebilir.
- İlk tercih spesifik olmayan migren ilaçlarıdır (basit ve kombine analjezikler, NSAİİ). Spesifik olmayan ilaç tedavisinden hasta fayda görmüyor ise spesifik migren ilaçlarına (triptanlara veya ergotamin türevlerine) geçilir.
- Atakların şiddetine, süresine, sıklığına, semptomlara, eşlik eden hastalıkların varlığına, daha önce kullanılan tedavilerin başarı durumuna ve hastanın tercihine göre ilaç seçimi yapılır.
- Hafif ataklarda basit analjezikler orta şiddettekilerde kombine analjezik veya NSAİ ilaçlar, şiddetli ataklarda ergot preparatları veya triptan grubu seçilir.
- Şiddetli bulantı veya kusmanın eşlik ettiği durumlarda anti-emetik ilaçlar (analjezikten 20 dak önce önerilir)
- İlaç aşırı kullanım başağrısından kaçınmak için akut atak tedavisinde kullanılacak olan basit analjezikler ayda 15 günden fazla, kombine analjezikler, ergotamin türevleri, triptanlar ayda 10 günden fazla alınmamalıdır. Ergotaminlerin uzun süreli kullanımda artan genel damar daraltıcı riskleri daha fazladır
- 72 saatten uzun süren ataklar veya 4 saatten kısa süren ağrısız dönemlerin dışında devam eden ataklar veya standart atak tedavisine cevapsız uzamış migren atakları varsa migren statusu kabul edilir. Kortikosteroidler (deksametazon 16 mg İV gibi), antiemetik (İV), antiepileptik (İV), magnezyum (1 gr İV), ketodolak veya gerektiğinde opioidler

# KONUŞMA METİNLERİ

**Tablo 2.** Migren akut atakta sık kullanılan özgül olmayan ilaçlar

İlaç	Önerilen Doz	Etkinlik Düzeyi	Olası veya Sık Yan Etki	Tercih edileceği Komorbid Durum	Olumsuz Komorbid Durum veya Kontrendikasyon
Asetil salisilik asit	1000 mg	++	Gastrointestinal sistem yan etkileri, kanama eğilimi	Koroner arter hastalığı, geçici iskemik atak	Böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, peptik ülser, gastrit, kanamalı durumlar
Parasetamol (+Kafein)	500-1000 mg	?+	Nadir (karaciğer, kan ve deri)	Gebelik	Karaciğer hastalığı
Naproksen	550-1100 mg	++	Gastrointestinal sistem yan etkileri	Artrit ve diğer ağrılı durumlar	Ülser, gastrit
Metamizol oral ve İ.V.	1000mg	+	Hipotansiyon Agranülositoz,	-	Porfiri, kan diskrazileri, glikoz 6P dehidrogenaz eksikliği
Diklofenak	50-100 mg	++	Gastrointestinal sistem yan etkileri	Artrit ve diğer ağrılı durumlar	Ülser, gastrit, ürtiker, kolit, karaciğer ve böbrek yetmezliği
Flurbiprofen	100-300 mg	++	Gastrointestinal sistem yan etkileri	Romatizmal hastalıklar, dismenore	Renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu, sıvı retansiyonu, ödem
İbuprofen	200-8000	++	Gastrointestinal sistem yan etkileri	Romatizmal hastalıklar, dismenore	Renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu, sıvı retansiyonu, ödem

**Tablo 3.**Migren akut atakta sık kullanılan bazı özgül ilaçlar

İlaç	Önerilen Doz	Etkinlik Düzeyi	Olası veya Sık Yan Etki	Tercih edileceği Komorbid Durum	Olumsuz Komorbid Durum veya Kontrendikasyon
Eletriptan (Oral)	40 mg	+++	Ateş basması, kırgınlık, halsizlik, asteni, sersemlik hali, baş dönmesi, bulantı, göğüste basınç, sıkıntı hissi ve ağrı	Yok	Baziler tip migren, hemiplejik migren, periferik arter hastalığı, Prinzmetal anjinası, kontrol edilemeyen hipertansiyon
Naratriptan (Oral)	2,5 mg	+			
Sumatriptan (Oral)	50-100mg	+++			
Sumatriptan (Subkütan)	6 mg	++++			
Sumatriptan (Nazal)	20mg	+++			
Zolmitriptan (Oral, nazal)	2,5 mg	+++			
Rizatriptan	10 mg	+++			
Frovatriptan*	2,5 mg	++			

\*Frovatriptan daha uzun etkilidir ve perimenstrüel migrende koruyucu tedavide kullanılabilir.

## Migren profilaksisinde

- Atak tedavilerine yeterli yanıt alınamadığı ve/veya atak tedavilerinin yan etkileri tolere edilemez düzeyde olduğu ayda 5'den fazla sayıda migren atağı geçiren hastalarda,
- 48 saatten uzun süren migren atakları, hasta tarafından subjektif olarak dayanılmaz şiddette bulunan migren ağrıları ve komplike migren atakları (hemiplejik migren, baziler migren, uzamış auralı migren, migrenle ilişkili infarkt gibi nadir durumlar) varlığında,
- Migrene bağlı işgücü/ sosyal yaşam kısıtlılığı kişinin yaşam kalitesini çok etkiliyorsa àprofilaktik tedavi başlanır
- Profilaktik botulinium toksin uygulamaları kronik migrende endikedir
- Başlıca antihipertansifler, antidepresanlar, antiepileptikler kullanılır. Komorbiditeler dikkate alınarak başlanmalıdır
- Profilaktik ilaçları düşük dozda başla, yavaşça arttır, 2-3 ay sonra etkinlik başlamasını bekle ve en az 6 ay devam et
- Auralı migren profilaksisinde topiramat, gabapentin, lamotrijin, kalsiyum kanal blokerleri tercih edilebilir

# KONUŞMA METİNLERİ

**Tablo 4.** Migren profilaksisinde komorbid durumlara göre ilaç seçimi

Komorbid durum	Etki	Profilaksi seçimi
Migren + hipertansiyon	☺	Beta-bloker, kalsiyum kanal blokeri
Migren + anjina	☺	Kalsiyum kanal blokeri
Migren + stres	☺	Beta-bloker
Migren + depresyon	☺ ☹	Trisiklik antidepresan, SNRI Beta-bloker
Migren + insomni	☺	Trisiklik antidepresan
Migren + epilepsi	☺ ☹	Topiramat Trisiklik antidepresan, valproat*
Migren + tremor	☺ ☹	Beta-bloker, gabapentin Valproat
Migren + parkinsonizm	☹	Kalsiyum kanal blokeri
Migren + obezite	☹ ☺	Valproat, flunarizin, amitriptilin Topiramat
Migren +astım	☹	Beta-bloker
Migren +Raynaud fenomeni	☹	Beta-bloker
Migren +yaşlı hasta	☹	Trisiklik antidepresan, kalsiyum kanal blokeri
Migren +zayıf beden	☹	Topiramat, beta-bloker
Migren +dikkat gerektiren iş	☹	Trisiklik antidepresan, topiramat
Migren +karaciğer hastalığı	☹	Valproat
Migren +glokom	☹	Topiramat
Migren +böbrek taşı	☹	Topiramat

\* valproat doğurganlık çaığında kadın olgularda kesinlikle kullanılmamalıdır

## Gerilim tipi baş ağrısı tedavisinde prensipler;

Gerilim tipi baş ağrısının tedavisi migrene benzer prensipler içermektedir ve daha az seçenektir.

- Atak sırasında genelde parasetamol gibi basit analjezikler veya NSAİ ilaçlar yeterlidir
- GTB'de ilaç tedavisi ile birlikte gevşeme teknikleri, stresle mücadele yöntemleri, çeşitli egzersizler ve masaj gibi uygulamaları
- Kronik GTB'de antidepresan ilaçlar kullanılır. Profilaksisinde antidepresanlardan birinci sırada yer alır.
- Amitriptilin en etkili ilaçlardandır. Sersemlik hissi, ağız kuruluğu, taşikardi, kalpte ileti bloğu, nöbet, görme bozukluğu, idrar retansiyonu gibi yan etkileri olabilir. İleri yaşta, obez hastalarda ve MAO inhibitörü kullanma öyküsü olanlarda kullanma
- SSRI grubu da (Paroksetin 20 mg, Fluoksetin 20 mg, Citalopram 10-20 mg, Sertralin 50-100 mg, Fluvoksamin 50-100 mg ve diğerleri) etkinliği vardır. Bulantı, uyuklama, terleme, ağız kuruluğu, impotans, ekstrapiramidal bozukluklar ve nöbet gibi yan etkiler oldukça seyrek. MAO inhibitörü kullanan, karaciğer yetmezliği ve renal yetmezlik olan hastada verme.
- SNRI ve NASSA (venlafaksin, duloksetin, mirtazapin) grubu antidepresan ilaçlar olası yan etkilerini göz önüne alarak amitriptiline alternatif olabilirler. Bu gruplar klasik SSRI'lara göre ağrı tedavisinde daha etkili bulunmuşlardır.

## Küme tipi baş ağrısı tedavisinde prensipler;

**Akut atakta:** 5-8 litre/dakika oksijen (Oksijene dramatik yanıt alınabilir) İntramusküler dihidroergotamin, tercihen subkütan veya oral triptanlar, kortikosteroidler

**Profilaktik tedavide(Kısa ya da uzun süreli):** Ca kanal blokörleri (Verapamil, Flunarizin)/Lityum karbonat/Steroidler/Valproat/Topiramat/Gabapentin/Antidepresanlar

CerrahiTedavi ve DBS; Trigeminal sinir, özellikle oftalmik dalında yada gasser ganglionunda değişik ajanlar (lokal anestezipler, alkol, gliserol) ve yöntemlerle (radyofrekans termokoagülasyon, gamma knife radyocerrahi, mikrovasküler dekompresyon) blokaj yada anatomik kesi yaratarak ağrı ataklarını önlemektir.

Otonom semptomlara yönelik olarak da otonomik liflerde (n.intermedius, büyük petrozal sinir ve sfenopalatin

# KONUŞMA METİNLERİ

ganglion) benzer blokaj yapılabilir. Blokaj geçici ve kalıcı yapılabilir. Genellikle geçici blokaj uygulanmaktadır. Çünkü kalıcı korneal anestezi, korneal enfeksiyon ve anesteziya dolorosa gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

**Paroksizmal hemikranya;** İlk ve tek ilaç indometazindir. Tedaviye yanıtın varlığı, tanım kriteri olarak kabul edilmiştir. Tedaviye 25 mg/gün dozuyla başlanarak kademeli olarak 75-300mg'a çıkılabilir. Yanıtsızlığa karar vermek için 150mg/gün doza mutlaka çıkılmalıdır.

Dirençli olgularda ASA, Gabapentin, Naproksen, Flunarizin denenebilir.

**SUNCT Sendromu;** Tedavi zordur. En etkili ilaç yüksek doz Lamotrijin olarak bulunmuştur (200-400mg(gün)). Dirençli olgularda hipotalamik derin beyin stimülasyonu önerilebilir.

**Hipnik Başağrsı;** Melatonin-Lityum...

**Diğer pimer başağrıları;** İndometazin.

# SÖZEL BİLDİRİLER



S 001

## MEME KANSERİ HASTALARINDA TEDAVİ İLİŞKİLİ NÖTROPENİ GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ

ALPER SARI<sup>1</sup>, SERCAN AKSOY<sup>2</sup>, SİBEL AŞCIOĞLU<sup>3,4</sup>

1 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
2 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ONKOLOJİ ÜNİTESİ  
3 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
4 GLAXO SMİTH KLİNE, SİNGAPUR

**Amaç:** Kemoterapi ilişkili nötropeni (KİN) tedavide doz kısıtlamasına ve/veya gecikmesine yol açan önemli bir komplikasyondur. Bu çalışmanın amacı sistemik kemoterapi (KT) alan kadın meme kanseri hastalarında KİN gelişimini etkileyen faktörleri belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** 2006-2013 yılları arasında standart dozlarda CMF (siklofosfamid,metotreksat,flourourasil), ant-rasiklin bazlı, taksan bazlı ya da sekansiyel antrasiklin+taksan kemoterapisi alan meme kanseri hastalarına ait bazal demografik ve klinik veriler incelendi. Hastaların KT kürleri sonrasında evre 3-4 nötropeniye girme durumları (nötrofil sayısı  $<1000/\text{mm}^3$ ) elektronik kayıt sistemi kullanılarak belirlendi. Primer koloni stimüle edici faktör (G-CSF) tedavisi alan, organ yetmezliği olan, kemik iliği infiltrasyonu olan ve tüm KT kürleri sonrasındaki tam kan sayımı sonucuna ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Evre 3-4 KİN gelişen ve gelişmeyen hastaların özellikleri karşılaştırıldı. Evre 3-4 KİN gelişimi için bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla multinomial lojistik regresyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** Kayıtları incelenen 1813 hastadan dahil etme kriterlerini karşılayan 679 hasta çalışmaya dahil edildi. Primer G-CSF profilaksisi alan 505 hasta, standart KT rejimleri dışında kemoterapötik alan 54 hasta, eş zamanlı temozolamid alan 1 hasta ve tüm KT sonrası tam kan sayımı sonuçlarına ulaşamayan 584 hasta çalışma dışı bırakıldı. ın ortalama yaşı (SS) 48,4 (10,7) idi. 557 (%82,0) hasta adjuvan, 72 (%10,6) hasta neoadjuvan, 50 (%7,4) hasta ise palyatif KT almıştı.172 (%25,3) hastada evre 3-4 KİN gelişmişti. Hastaların bazal özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Regresyon analizinde 2 veya daha fazla sayıda komorbidite olması, ileri evre hastalık, bazal beyaz küre sayısının düşük olması evre 3-4 KİN gelişimi ile ilişkili bağımsız faktörler olarak bulunurken, fazla kilolu veya obez olmanın evre 3-4 KİN gelişimi için koruyucu olduğu bulundu (Tablo 2).

**Sonuç:** Meme kanserli hastalarda komorbidite sayısı, ileri evre hastalık, bazal beyaz küre sayısı ve vücut kitle indeksi kemoterapi rejiminden bağımsız olarak evre 3-4 KİN gelişimini predikte etmekte kullanılabilir. Yüksek riskli hastalarda doz modifikasyonu veya primer G-CSF profilaksisi KİN gelişimini önlemede faydalı olabilir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 1.** Hastaların bazal demografik, klinik ve tedavi özellikleri

	Tüm hastalar (N=679)	Evre 3-4 KİN (-) (N= 507)	Evre 3-4 KİN (+) (N=172)	p
Yaş,yıl	48,4 (10,7)	47,9 (10,4)	49,7 (11,4)	0,07
Vücut kitle indeksi, kg/m <sup>2</sup>	27,5 (4,9)	28,0 (5,0)	25,9 (4,6)	<0,001
Bazal beyaz küre/mm <sup>3</sup>	7,5 (2,0)	7,7 (2,0)	6,9 (1,8)	<0,001
Bazal nötrofil/mm <sup>3</sup>	4,8 (1,7)	4,9 (1,7)	4,3 (1,6)	<0,001
<b>Hastalık evresi</b>				
Evre 1-2	439 (64,6)	328 (64,7)	111 (64,5)	0,97
Evre 3-4	240 (36,4)	179 (35,3)	61 (35,5)	
Premenapozal	359 (52,9)	283 (55,8)	76 (44,2)	0,01
Hormon reseptörü (+)	474 (69,8)	354 (%70,2)	130 (%75,6)	0,19
<b>Komorbidite sayısı</b>				
0	419 (61,7)	322 (63,5)	97 (56,4)	0,21
1	176 (28,4)	127 (25,0)	49 (28,5)	
2 ve üzeri	84 (12,3)	58 (11,4)	26 (15,1)	
<b>Kemoterapi rejimi</b>				
Antrasiklin bazlı	345 (50,8)	254 (50,1)	91 (52,9)	0,14
CMF	92 (13,5)	62 (12,2)	30 (17,4)	
Taksan bazlı	13 (1,9)	11 (2,2)	2 (1,2)	
Antrasiklin+ Taksan	229 (33,7)	180 (35,5)	49 (28,5)	

**Tablo 2.** Evre 3-4 kemoterapi gelişimini etkileyen bazı faktörlerin çok değişkenli analiz ile değerlendirilmesi

	OR (%95 GA)	p
<b>Komorbidite Sayısı</b>		
Komorbidite yok	1	Referans
1 komorbidite	1,44(0,92-2,26)	0,106
2 ve üstü komorbidite	<b>2,44(1,23-4,85)</b>	<b>0,011</b>
<b>Hastalık Evresi</b>		
Evre 1	1	Referans
Evre 2	2,01(1,05-3,86)	0,034
Evre 3	2,01(0,95-4,22)	0,065
Evre 4	<b>3,31(1,40-7,85)</b>	<b>0,006</b>
<b>Yaş</b>		
60 altı	1	Referans
60 ve üstü	1,22(0,70-2,12)	0,471
<b>Vücut Kitle İndeksi</b>		
Normal	1	Referans
Zayıf	0,68(0,12-3,69)	0,655
Fazla kilolu	<b>0,38(0,24-0,60)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Obez	<b>0,26(0,16-0,43)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kemoterapi Rejimi</b>		
Antrasiklin Bazlı	1	Referans
CMF	0,84(0,48-1,47)	0,560
Taksan Bazlı	0,42(0,07-2,31)	0,324
Antrasiklin+taksan	0,61(0,33-1,14)	0,123
<b>Bazal Beyaz Küre Sayısı</b>		
BK >10000	1	Referans
BK= 8001-10000	2,06(0,92-4,61)	0,076
BK= 6001-8000	<b>3,39(1,62-7,09)</b>	<b>0,001</b>
BK= 4001-6000	<b>3,11(1,40-6,86)</b>	<b>0,005</b>
BK ≤ 4000	<b>5,42(1,50-19,56)</b>	<b>0,010</b>

Rakamlar n (%) ve ortalama (standart sapma) olarak verilmiştir.

KİN; kemoterapi ilişkili nötropeni, CMF; siklofosamid-metotreksat-florourasil

OR; Odds ratio, GA; güven aralığı, CMF; siklofosamid-metotreksat-florourasil, BK; beyaz küre



# SÖZEL BİLDİRİLER

S 002

## HİPERLİPİDEMİK HASTALARDA TEDAVİYE EZETİMİB EKLENMESİNİN LİPİD PARAMETRELERİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

İSKENDER EKİNCİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**Amaç:** Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar erken ölümlerin başlıca nedeni olup bu riski arttıran önlenemez en önemli risk faktörlerinden biri de dislipidemidir. Bunun yanında artmış kolesterol emiliminin de koroner arter hastalığı riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ezetimib, tek başına veya diğer lipid düşürücü ajanlarla birlikte kullanılabilen, bir kolesterol emilim blokeridir. Bu çalışmada statin ve/veya fenofibrat kullanımı ile hedeflenen değerlere ulaşamayan hiperlipidemik hastalarda tedaviye ezetimib eklenmesinin, metabolik ve enflamatuvar parametreler ve genel kardiyovasküler hastalık gelişim riski üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya hiperlipidemi nedeniyle tedavi altında olan fakat hedef lipid düzeylerine ulaşamamış ve bu nedenle tedavisine ezetimib eklenmiş olan ve rutin poliklinik takiplerine devam etmekte olan 30-74 yaş aralığındaki hastalar dahil edildi. Hastaların demografik verileri, ezetimib öncesi ve ezetimib eklenmesinden sonraki 3. aya ait laboratuvar verileri ve hesaplayıcı aracılığıyla hesaplanan "Framingham 10 yıllık genel kardiyovasküler hastalık risk oranı" kaydedildi. Yapılan istatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya yaş ortalaması  $57.3 \pm 8.7$  olan, 57'si kadın toplam 72 hasta dahil edildi. Hastaların 44'ünde diabetes mellitus (DM), 35'inde hipertansiyon (HT) vardı ve 31'i sigara içiyordu. Hastaların tedavi değişimi öncesi ve ezetimib eklenmesinden sonraki 3. aya ait verileri tablo olarak sunulmuştur. Tedaviye ezetimib eklenmesi ile hastaların ortalama LDL değerinde  $\%16.1 \pm 20$ , Framingham risk oranında ise  $\%20.9 \pm 16.9$  düzeyinde bir düşüş olduğu gözlemlendi. Hastalar kadın-erkek, DM olan-DM olmayan, HT olan-HT olmayan ve sigara içen-sigara içmeyen şeklinde gruplandırılıp incelendiğinde LDL düzeyi ve Framingham risk oranındaki düşüş oranlarının anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur ( $p > 0.05$ ).

**Tablo:** Hastaların tedavi değişiminden hemen önce ve tedaviden 3 ay sonraki verileri

Parametre	Ezetimib öncesi	Ezetimib sonrası 3.ay	p
Glukoz, mg/dL	163,3±82,5	137,5±59,1	<0.001
ALT, U/L	23,7±13,8	21,9±11,1	0.03
AST, U/L	19,9±8	18,7±7,5	0.04
HOMA-IR	7,5±6,7	4±2,9	<0.001
LDL Kolesterol, mg/dL	152,2±49,7	123,5±40,8	<0.001
HDL Kolesterol, mg/dL	45,8±12,2	46,7±10,7	0.26
Trigliserit, mg/dL	277,3±170,4	233,8±122,9	0.002
Total kolesterol, mg/dL	249,3±56,6	215,8±46,9	<0.001
LDL-HDL oranı	3,44±1,15	2,71±0,95	<0.001
CRP, mg/dL	2,15±1,58	1,37±0,91	<0.001
Sistolik kan basıncı, mmHg	129±16,5	123,5±13,2	<0.001
Framingham 10 yıllık kardiyovasküler hastalık görülme riski, %	25,7±20,2	19,9±16,3	<0.001

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Sonuç:** Hiperlipidemi yönetiminde tedaviye ezetimib eklenmesi ile genel kardiyovasküler hastalık görülme riskinin düştüğü gözlenmiştir. Bu risk düşüşü barsaktan kolesterol emilim düzeyinin azalması ve lipid düzeylerinin düşmesi ile açıklanabileceği gibi insülin direnci, enflamasyon belirteçleri ve sistolik kan basıncındaki düşüşlerin de buna katkıda bulunmuş olabileceği göz ardı edilmemelidir.

S 003

## DETERMINATION OF RELATIONSHIP BETWEEN POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATION, FALL AND CHARLSON COMORBIDITY INDEX IN GERIATRIC PATIENTS DIAGNOSED WITH CHRONIC SUBDURAL HEMATOMA

EMİN TAŞKIRAN<sup>1</sup>, GÖKHAN GÜRKAN<sup>2</sup>, İSMAİL ERTAN SEVİN<sup>2</sup>, ZELİHA FULDEN SARAÇ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI VE GERİATRİ ANABİLİM DALI, İZMİR, TÜRKİYE

<sup>2</sup> KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, NÖROJİRGENİ ANABİLİM DALI, İZMİR, TÜRKİYE

**Introduction and aim:** There are over 8 millions of people over the age of 64 years in Turkey currently according to a report published at the end of 2018. As the population ages, geriatric syndromes tend to seem frequently. Potentially inappropriate medication usage, fall and comorbidities are major components in geriatrics practice. Chronic Subdural Hematoma (CSH) usually occurs because of low energy traumas and falls in geriatric patients and causes mortality and morbidity. We aimed to investigate relationship between potentially inappropriate medication usage according to Beers 2018 criteria, falls and Charlson Comorbidity Index (CCI) in geriatric patients diagnosed with CSH.

**Material and Method:** We retrospectively collected medical records of 69 geriatric patients diagnosed with CSH and hospitalized for the last 5 years in neurosurgery department of Izmir Katip Çelebi University Hospital with the permission of local ethical committee of medical faculty. Data was recorded to SPSS v18.0. Descriptive analyzes were done. Parametric variables were expressed as mean  $\pm$ SD. The groups of parametric variables were compared using the Student's t test and analysis of variance. Also, the groups of nonparametric variables were compared using the Mann-Whitney U test. A value of  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant.

**Results:** Mean age was  $78.43 \pm 7.51$  years, mean Charlson Comorbidity Index was  $5.87 \pm 2.97$ . The most common comorbidities were hypertension in 37 (%53.6), diabetes in 16 (%23.2) and heart failure in 16 (%23.2) patients. Falling events were responsible for 59 (%85.5) out of 69 CSH cases. Potentially inappropriate medication usage according to Beers 2018 criteria was found in 20 (%29) patients. Inappropriate medications belonged to cardiovascular system 10 (%14.5) class and antiplatelet/anticoagulant 10 (%14.5) class mostly. When group was divided into 2 groups as patients who used potentially inappropriate medication or not, CCI was found to be higher in the latter group. ( $p < 0.001$ ) Age, falling prevalence, dementia prevalence, hospitalization duration did not differ much among these groups. ( $p > 0.05$ ) When group was divided into 2 groups as patients who fell or not, no correlation was found in CCI, dementia prevalence, hospitalization duration, number of medication, potentially inappropriate medication, cerebrovascular infarct and hemiplegia prevalence. ( $p > 0.05$ ) CCI and number of medications showed significant correlation. ( $p = 0.001$ )

**Conclusion:** Literature suggests that potentially inappropriate medication causes frequent falling events which are major causes of CSH in especially elderly people. We could not reach a significant correlation between falls, CCI and potentially inappropriate medication usage in our retrospective study. Small study population size, unreliable medical records and relatively healthy characteristics of population may contribute to cross results.

S 004

## A COMPARISON OF THE EFFICACY OF DOXYCYCLINE AND TETRACYCLINE IN THE QUADRUPLE ERADICATION THERAPY OF HELICOBACTER PYLORI BY USING BISMUT

ENVER AKBAŞ

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTY, DEPARTMENT OF GASTROENTEROLOGY, ISTANBUL, TURKEY

**Background:** The combination of proton pump inhibitor, bismuth, and amoxicillin, and the quadruple combination by also adding tetracyclines in the former combination are treatments with proven efficacy in *H. pylori* (HP) treatment. In our study, it was aimed to determine and compare the efficacy of tetracycline and doxycycline in the combination to eradicate HP in gastric and duodenal ulcer patients.

**Materials and Methods:** Patients diagnosed with gastritis, gastric ulcer and duodenal ulcer based on an upper gastrointestinal system endoscopy and who were HP positive were included in the study. A group of patients were given tetracycline 500 mg three times a day in the combination, and another group was given 100 mg doxycycline twice a day in the same combination. Patients who regularly completed fourteen days of eradication treatment received a control gastroscopy after eight weeks. HP eradication success was assessed through tissue biopsy.

**Results:** The study was conducted between January 2017–August 2018 on 132 (65.7%) males and 69 (34.3%) females. HP eradication failed in 103 (51.2%) and succeeded in 98 (48.8%) patients. Eradication was successful in 47 (47%) patients receiving tetracycline in the combination and 51 (50.5%) patients receiving doxycycline in the combination. Success rates did not significantly differ by treatment type.

**Conclusions:** Although the use of doxycycline in the combination was as effective as tetracycline, both were approximately 50% successful, which is insufficient. This can be explained by the development of resistance to amoxicillin in Turkish population having low resistance to it previously or by increased HP resistance to tetracycline and doxycycline antibiotics.

**Keywords:** helicobacter pylori, tetracycline, doxycycline

**Introduction:** *H. pylori* (HP) is the most common chronic bacterial infection in humans. HP has been found worldwide and in individuals of all ages. The optimistic estimations show that about 50% of the world's population is affected by this infection. HP infection is more common in developing countries than in industrialized countries and infects individuals at earlier ages. Once a person is infected, the infection persists chronically and may or may not cause gastroduodenal disease.<sup>1,2</sup> The pathophysiology of HP infection and its clinical consequences should be considered as a complex interaction between the host and the bacteria. This interaction is largely regulated by undefined factors and influenced by the environment.<sup>3,4</sup> In the treatment of *Helicobacter pylori*, many antibiotic regimens have been evaluated as treatment options.<sup>5,6,7,8,9</sup> However, few regimens have consistently reached high eradication rates. Moreover, there are limited data on HP antibiotic resistance rates to guide treatment. Selected treatment regimens should be performed based on local antibiotic resistance rates, prior exposure to specific antibiotics, cost-effectiveness, side effects of drugs and ease of administration. The selection of the initial antibiotic regimen for treatment of HP should be guided by the presence of risk factors for macrolide resistance and penicillin allergy. Clarithromycin-based therapy should be avoided in patients with a high probability of macrolide resistance.<sup>10</sup> Quadruple therapy with bismuth consists of a combination of bismuth subsalicylate, metronidazole, tetracycline and a proton-pump inhibitor (PPI) administered for 14 days.<sup>11</sup> High resistance rates to macrolides and metronidazole have been reported in Turkish

# SÖZEL BİLDİRİLER

population. In a study, resistance to clarithromycin was found to be 18.7%, and resistance to metronidazole was found to be 62.5%; and resistance to clarithromycin and metronidazole in HP infection was higher than expected and higher than the European average.<sup>12</sup> For this reason, it seems more logical that amoxicillin, which is known to have lower resistance rates, replaces metronidazole in this quaternary combination.

**METHODS:** Male and female cases who had various indications and had undergone upper gastrointestinal endoscopy were randomly included in the study. Endoscopic diagnoses of the patients were gastritis, gastric ulcer and duodenal ulcer. Patients with a serious comorbid disease were excluded from the study. The presence of HP in the patients was determined by using a rapid urease test with biopsies from the antrum and corpus tissue and by dyeing these tissues with Giemsa stain in a pathologic examination and assessment by a pathology specialist. Two groups were established. Eradication therapy was administered to all patients as a combination of 40 mg pantoprazole twice a day, 262 mg bismuth subsalicylate twice a day, and 1 gr amoxicillin twice a day. The first group was given 500 mg tetracycline 3 times a day as an addition to the combination, whereas the second group was given 100 mg doxycycline 2 times a day as an addition to the combination. It was closely monitored whether the patients took the treatment. The patients who did not comply with the treatment were excluded from the study. A control gastroscopy was performed after 8 weeks because of the need to wait for the healing of ulcer after treatment and for care due to various reasons. During the control gastroscopy, the presence of HP in tissues was investigated by using the same methods. Patients with HP were taken into recovery where they were treated with another combination of levofloxacin. The tetracycline group and the groups called doxycycline group were evaluated for HP eradication success.

**Data Analysis:** NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) software program was used for statistical analyses. In addition to descriptive statistical methods (means, standard deviations, medians, frequencies, ratios, minimum and maximum values), student t-tests were used when making pairwise comparisons of the normally distributed quantitative data. In order to make comparisons in qualitative data, Pearson's Chi-Square tests, Fisher-Freeman-Halton Exact tests and Fisher's Exact tests were used. Significance was evaluated at the  $p < 0.05$  level.

**Results:** The study was carried out between January 2016 and September 2018. A total of 65.7% ( $n = 132$ ) of the patients were male, and 34.3% ( $n = 69$ ) were female. The ages of the patients ranged from 18 to 64 years, with an average of  $37.75 \pm 10.36$  years. Descriptive characteristics of the patients are shown in Table 1.

**Table 1.** Descriptive Characteristics of Patients

		n (%)	
<b>Age (years)</b>	<b>Total</b>	Min-Max (Median)	18-64 (37)
		Mean±SD	37.75±10.36
	<b>Male</b>	Min-Max (Median)	18-63 (35.5)
		Mean±SD	36.95±10.02
	<b>Female</b>	Min-Max (Median)	20-64 (38)
		Mean±SD	39.29±10.89
<b>Gender</b>	<b>Male</b>	132 (65.7)	
	<b>Female</b>	69 (34.3)	
<b>Disease diagnosis</b>	<b>Gastritis</b>	74 (36.8)	
	<b>Gastric ulcer</b>	36 (17.9)	
	<b>Duodenal ulcer</b>	91 (45.3)	
<b>HP eradication type</b>	<b>Tetracycline</b>	100 (49.8)	
	<b>Doxycycline</b>	101 (50.2)	
<b>HP eradication success</b>	<b>Unsuccessful</b>	103 (51.2)	
	<b>Successful</b>	98 (48.8)	
<b>Side effects in treatment</b>	<b>No</b>	198 (98.5)	
	<b>Yes</b>	3 (1.5)	

The age of the male cases ranged from 18 to 63 years, with an average of  $36.95 \pm 10.02$  years. The age of the female cases ranged from 20 to 64 years, with an average of  $39.29 \pm 10.89$  years. Regarding the diagnoses of the patients,

# SÖZEL BİLDİRİLER

36.8% (n = 74) had gastritis, 17.9% (n = 36) had gastric ulcer and 45.3% (n = 91) had duodenal ulcer. Of the patients, 49.8% (n = 100) received tetracycline and 50.2% (n = 101) received doxycycline.

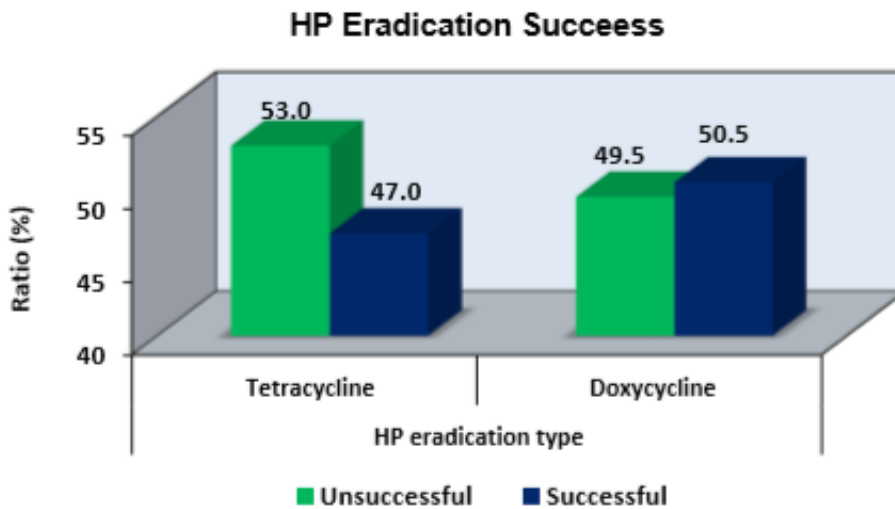
Considering the success of HP eradication, 51.2% (n = 103) of the patients failed and 48.8% (n = 98) succeeded. In 1.5% of the cases (n = 3), side effects were seen during the treatment. The success rates of eradication according to tetracycline and doxycycline use in the combination are given in Table 2.

**Table 2.** Assessment of Success Rates by HP Eradication Type

		HP eradication type		p
		Tetracycline (n = 100) n (%)	Doxycycline (n = 101) n (%)	
HP eradication success	Unsuccessful	53 (53.0)	50 (49.5)	0.620 <sup>†</sup>
	Successful	47 (47.0)	51 (50.5)	

† Pearson Chi-square Test

Eradication success was observed in 47% (n = 47) of the patients receiving tetracycline treatment and in 50.5% (n = 51) of the patients receiving doxycycline. There was no statistically significant difference between the treatment success rates of the patients according to treatment types (p>0.05). The success rates of eradication according to tetracycline and doxycycline use in the combination are shown in Figure 1.



**Figure 1.** Distribution of success rates by treatment groups

The gender and age of the patients, the lesions detected during gastroscopy, and the side effects in treatment were evaluated and described according to both treatment groups in Table 3 below.

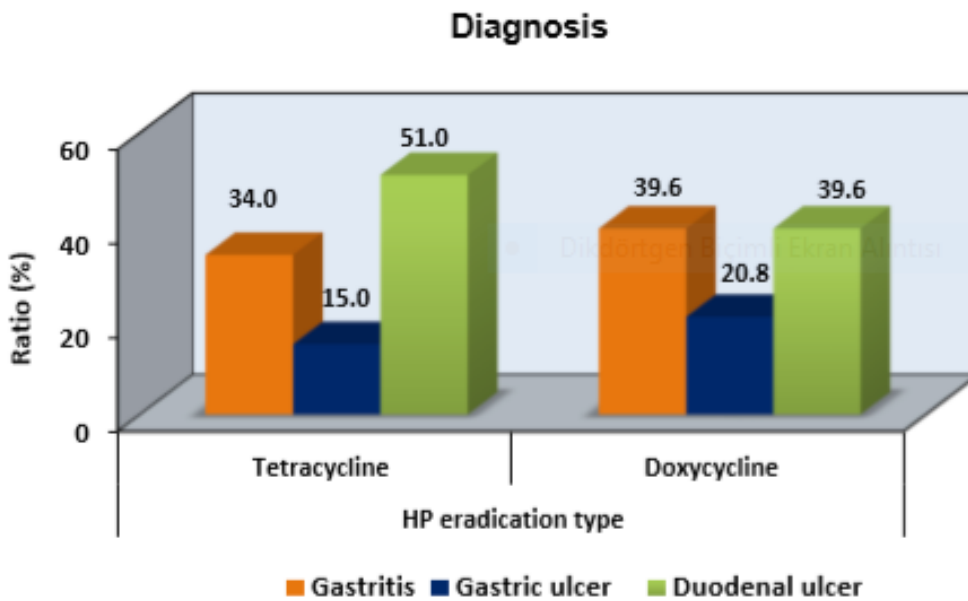
**Table 3.** Evaluation of HP Eradication Type in Patients

		HP eradication type		p
		Tetracycline (n = 100) n (%)	Doxycycline (n = 101) n (%)	
Age (years)	Min-Max (Median)	20-63 (39.5)	18-64 (35)	0.056 <sup>†</sup>
	Mean±SD	39.16±11.22	36.37±9.28	
Gender	Male	61 (61.0)	71 (70.3)	0.165 <sup>‡</sup>
	Female	39 (39.0)	30 (29.7)	
Disease diagnosis	Gastritis	34 (34.0)	40 (39.6)	0.245 <sup>‡</sup>
	Gastric ulcer	15 (15.0)	21 (20.8)	
	Duodenal ulcer	51 (51.0)	40 (39.6)	
Side effects in treatment	No	100 (100)	98 (97.0)	0.246 <sup>§</sup>
	Yes	0 (0)	3 (3.0)	

† Student t Test, ‡ Pearson Chi-square Test, § Fisher's Exact Test

# SÖZEL BİLDİRİLER

The mean age of the patients receiving tetracycline treatment was  $39.16 \pm 11.22$  years, and the mean age of those receiving doxycycline treatment was  $36.37 \pm 9.28$  years. There was no statistically significant difference between the treatment success rates of the patients according to treatment types ( $p>0.05$ ). Among the patients receiving tetracycline, 61.0% ( $n = 61$ ) were male and 39.0% ( $n = 39$ ) were female. Among the patients receiving doxycycline treatment, 70.3% ( $n = 71$ ) were male and 29.7% ( $n = 30$ ) were female. There was no statistically significant difference between the gender distribution of the patients according to treatment types ( $p>0.05$ ). Gastritis was seen in 34.0% ( $n = 34$ ) of the patients receiving tetracycline treatment, gastric ulcer in 15.0% ( $n = 15$ ), and duodenal ulcer in 51.0% ( $n = 51$ ). Gastritis was observed in 39.6% ( $n = 40$ ) of the patients receiving doxycycline treatment, gastric ulcers in 20.8% ( $n = 21$ ), and duodenal ulcers in 39.6% ( $n = 40$ ). There was no statistically significant difference between the diagnoses of the patients according to treatment types ( $p>0.05$ ). The success rates of the treatments according to the diagnoses detected in the gastroscopy are shown in Figure 2.



**Figure 2** Distribution of treatment success rates according to gastroscopic diagnosis

No side effects were seen in the treatment of patients receiving tetracycline, but there were side effects in 3.0% ( $n = 3$ ) of the patients receiving doxycycline treatment. There was no statistically significant difference between side effect occurrence rates of the patients according to treatment types ( $p>0.05$ ).

**Discussion:** Although eradication of HP still contains certain controversial issues, eradication provides benefits to patients in many ways. Eradication is of vital importance in terms of rapid recovery in recurrence and complications in duodenal and gastric ulcers.<sup>13,14</sup> Although HP is a non-invasive organism, it stimulates a strong inflammatory and immune response. The presence of HP is associated with increased risk for gastric adenocarcinoma and gastric lymphoma, as well as peptic ulcer disease. In recent years, it has been shown that HP infection may be a factor of a system-related disease other than the diseases of gastrointestinal system such as cardiovascular, cerebrovascular, pulmonary, neurological and dermatological diseases. The primary Raynaud phenomenon, Behçet's disease, recurrent urticaria, immune thrombocytopenic purpura, Henoch-Schonlein purpura, asthma, lung cancer, inflammatory bowel diseases, Alzheimer's disease and resistant iron deficiency anemia are some of the diseases in which the HP is accused in the etiology.<sup>15</sup> Recent research has shown that successful recovery of HP restores the gastrointestinal mucosa and improves chronic constipation symptoms in patients with moderate mild chronic constipation symptoms, especially before mild gastric mucosal atrophy and eradication therapy.<sup>16</sup> For all these reasons, successful eradication treatment becomes more important. HP infection is an important problem in Turkish population. Research shows that approximately 80% of the population is infected with HP. However,

# SÖZEL BİLDİRİLER

resistance to HP eradication is an important problem in our society. Penicillins, macrolides and metronidazole group antibiotics have been used frequently in our society due to other infections, and unnecessary antibiotic use has caused the problem of resistance. Therefore, the use of macrolides and metronidazole is limited. Instead, it is recommended to use quinolones or tetracyclines with amoxicillin in combination with bismuth and quaternary combinations. Although tetracycline has been used for the eradication of HP in Turkish population for many years, the use of doxycycline has remained limited due to habits. However, doxycycline has been found to be as effective as tetracycline in the eradication of HP in European society and Turkish society in previous studies. The use of 100 mg 2 times a day instead of 3–4 times a day is easier and improves patient compliance. In the meta-analysis of many studies performed in the UK, it has been shown that doxycycline is as effective as tetracycline in triple and quadruple therapy combinations in HP eradication.<sup>17</sup> The use of doxycycline 100 mg twice a day has been found to be more appropriate in respect of the side effect profile and tolerance in an Italian study.<sup>18</sup> There are many publications investigating the effectiveness of doxycycline in HP eradication compared to tetracycline and other antibacterial-containing regimens.<sup>19,20,21,22,23,24</sup> In an HP eradication regimen study from Turkey to compare the efficacy of tetracycline and doxycycline, Akyildiz et al. have also found doxycycline as effective as tetracycline.<sup>25</sup> In our study, doxycycline was found to be as effective as tetracycline in the quadruple combination. However, the success of HP eradication in both combinations was 50%. Previous studies have reported that amoxicillin resistance is less than 1% worldwide and tetracycline resistance is between 0.5% and 9%.<sup>26</sup> However, in a new Dutch study, it has been demonstrated that clarithromycin resistance in Dutch population has increased from 9.8% to 18.1%, ampicillin resistance from 6.3% to 10% and metronidazole resistance from 20.7% to 23.2% in a 5-year period. The tetracycline resistance remained relatively low between 3.2% and 2.3%. Lower eradication rates may be due to increased resistance to amoxicillin or tetracycline group antibiotics in our population. The antibiotics to which resistance develops still remain an issue to be investigated.

**Conclusions:** The ideal treatment for *Helicobacter pylori* (HP) infection is a treatment with a high eradication rate of 95% and is well tolerated by patients. The study of Akyildiz et al. from Turkey has shown that doxycycline is as effective as tetracycline in HP eradication. Although the use of doxycycline in the combination was as effective as tetracycline, according to our study, the success rates of both were around 50%, which is not an acceptable level.

## REFERENCES

1. Cave DR. Transmission and epidemiology of *helicobacter pylori*. *Am J Med.* 1996;100(5A):12S-18S.
2. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9(2):33-39.
3. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.* 2002;347(15):1175-1186.
4. Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. The translation of *helicobacter pylori* basic research to patient care. *Gastroenterology.* 2006;130(1):188-206.
5. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin- and furazolidone-based *helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(1):91-96.
6. Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(1):45-49.
7. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X. Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in *helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter.* 2005;10(3):157-171.
8. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(10):1071-1082.
9. Graham DY, Hammoud F, El-Zimaity HM, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitor or H<sub>2</sub>-receptor antagonist for *helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(10):1229-1236.
10. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):212-238.
11. McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1597-1604.



# SÖZEL BİLDİRİLER

12. Göral V, Yıldız Zeyrek F, Gül K. Antibiotic resistance in helicobacter pylori infection. *Turkish Clinics J Gastroenterohepatol.* 2000;11(2):87-92.
13. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between helicobacter pylori eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology.* 1996;110(4):1244-1252.
14. Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of Helicobacter pylori therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(9):1409-1415.
15. Güler E. Helicobacter pylori and skin. *Turkish Clinics J Dermatol.* 2010;20(3):141-147.
16. Murata M, Sugimoto M, Otsuka T, et al. Successful helicobacter pylori eradication therapy improves symptoms of chronic constipation. *Helicobacter.* 2018;23(6):e12543. doi: 10.1111/hel.12543.
17. Niv Y. Doxycycline in eradication therapy of helicobacter pylori--a systematic review and meta-analysis. *Digestion.* 2016;93(2):167-173. doi: 10.1159/000443683.
18. Ciccaglione AF, Cellini L, Grossi L, Manzoli L, Marzio L. A triple and quadruple therapy with doxycycline and bismuth for first-line treatment of helicobacter pylori infection: a pilot study. *Helicobacter.* 2015;20(5):390-396. doi: 10.1111/hel.12209.
19. Olokoba AB, Obateru OA, Bojuwoye MO. Helicobacter pylori eradication therapy: a review of current trends. *Niger Med J.* 2013;54(1):1-4. doi: 10.4103/0300-1652.108884.
20. Wang Z, Wu S. Doxycycline-based quadruple regimen versus routine quadruple regimen for rescue eradication of helicobacter pylori: an open-label control study in Chinese patients. *Singapore Med J.* 2012;53(4):273-276.
21. Basu PP, Rayapudi K, Pacana T, Shah NJ, Krishnaswamy N, Flynn M. A randomized study comparing levofloxacin, omeprazole, nitazoxanide, and doxycycline versus triple therapy for the eradication of helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(11):1970-5. doi: 10.1038/ajg.2011.306.
22. Taghavi SA, Jafari A, Eshraghian A. Efficacy of a new therapeutic regimen versus two routinely prescribed treatments for eradication of helicobacter pylori: a randomized, double-blind study of doxycycline, co-amoxiclav, and omeprazole in Iranian patients. *Dig Dis Sci.* 2009;54(3):599-603. doi: 10.1007/s10620-008-0374-z.
23. Cammarota G, Martino A, Pirozzi G, Cianci R, Branca G, Nista EC, et al. High efficacy of 1-week doxycycline- and amoxicillin-based quadruple regimen in a culture-guided, third-line treatment approach for helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(7):789-795.
24. Borody TJ, George LL, Brandl S, Andrews P, Lenne J, Moore-Jones D, et al. Helicobacter pylori eradication with doxycycline-metronidazole-bismuth subcitrate triple therapy. *Scand J Gastroenterol.* 1992;27(4):281-284.
25. Akyildiz M, Akay S, Musoglu A, Tuncyurek M, Aydin A. The efficacy of ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and doxycycline or tetracycline regimens as a first line treatment for helicobacter pylori eradication. *Eur J Intern.* 2009;20(1):53-57. doi: 10.1016/j.ejim.2008.04.003.
26. Mégraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut.* 2004; 53(9):1374-1384. doi: 10.1136/gut.2003.022111.

S 005

## ANTİVİRAL TEDAVİ ALTINDA HBSAG SEROKONVERSİYONU GELİŞEN NADİR BİR HEPATİT B OLGUSU

EYLEM KARATAY<sup>1</sup>, AYSEL KILINÇER<sup>2</sup>

1 GOP TAKSİM EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ , GASTROENTEROLOJİ KLİNİĞİ , İSTANBUL , TÜRKİYE  
2 GOP TAKSİM EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ ,İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ ,İSTANBUL,TÜRKİYE

**Özet:**Kronik hepatit B, dünyada 400 milyon kişiyi ilgilendiren önemli bir sağlık problemi ve en yaygın enfeksiyon hastalıklarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, dünya nüfusunun üçte biri hepatit B virusu ile enfektir ve bunların % 5'i kronik hastadır. Bu kronik hastaların yaklaşık dörtte biri, ölümcül karaciğer hastalıkları olan karaciğer sirozu ve karaciğer kanserine ilerlemektedir. Kronik hepatit B klinik olarak akut enfeksiyondan altı ay sonrasında HBsAg pozitifliğinin devam etmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Spontan ya da tedavi altında Anti-HBs serokonversiyonu nadir de olsa görülebilir ve tedavi altında ise tedaviyi sonlandırma kriteri olarak düşünülür.

**Anahtar kelimeler:** Lamivudin, hepatit B, Tenofovir, serokonversiyon

**Olgu:** 60 yaşında erkek hasta 2012 yılında akut hepatit B nedeniyle akut hepatit B enfeksiyonu nedeniyle hospitalize ediliyor. Hastaya yatışı sırasında hastaya Lamivudin tedavisi başlanıyor. Daha sonrasında 2012-2014 yıllarında hasta başka bir merkezde takip ediliyor 2014 yılında hastanemiz gastroenteroloji polikliniğine başvuruyor. Düzenli olarak takiplerine devam eden hastanın hastanemize başvuruda yapılan ilk tetkiklerinde HBsAg:89,28(pozitif) anti-Hbe: 99,7(pozitif) anti- HBs:0(negatif) HBeAg:negatif HBV-DNA: saptanamadı olarak raporlanıyor. Diğer tetkiklerinde AFP:4,08 anti - HCV: negatif ast:19,8 IU/ml ALT:21 IU/ml Total bil:0,54gr /dl indirekt bil:0,45gr /dl alp:65 IU/ml hemogram: HB:15,6 MCV:90 PLT:221.000 WBC:9500mm<sup>3</sup>/m olarak bulunuyor Ardişık devam eden takiplerde hastada herhangi labaratuvar anarmollik saptanmıyor Ancak Hastada tedavi başlangıcından itibaren yedinci yılda gelişebilecek Lamuvudin direnci düşünülerek tenofovir tedavisine geçildi.Tenofovir tedavisi birinci yılında HBV-DNA: negatif HBsAg: 0,61(negatif) anti-HBe:0 (pozitif) HBeAg: 0,09 (negatif) olarak saptandı. Tekrarlanan tetkiklerinde ikinci kez HBsAg: 0,89 (negatif) anti-HBs:2 (negatif ) olarak saptandı.

**Tartışma:** Hepatit B hastalarıda tedavideki temel amaçlarımızdan biri de viral Replikasyonun baskılanmasıdır. Serum HBV DNA' nın tespit edilemez düzeye inmesi HBeAg , anti-HBe serokonversiyonu HBsAg , anti-HBs serokonversiyonunun sağlanmasıdır

Hepatit B enfeksiyonlarının yaklaşık %25'i siroz ya da hepatoselüler karsinoma ilerlemektedir. Yüksek serum HBV DNA düzeylerinin HCC ve siroz gelişimi için risk oluşturduğu bildirilmiştir. Olgumuzun takiplerinde bakılan HBV-DNA düzeyi negatif olarak saptanmıştır. Hepatit B tedavisinde ideal bitiş noktası olarak Anti HBs oluşup oluşmamasına bakılmaksızın HBsAg kaybı olarak değerlendirilmektedir. Fakat HBsAg kaybı olan hastalarda da siroz gelişimi olduğu bildirilen çalışmalar mevcuttur. HBeAg negatif hastalarda interferon ya da oral antiviral kullanımı sonrası HBsAg kaybı nadir de olsa görülebilmektedir. Beş yıl Lamivudin kullanımı ile HBeAg negatif hastalarda %1,9 ile %11,7 arasında HBsAg kaybı bildirilmiştir. İnterferon kullanımı sonrası 3 yıl sonunda %9, 5 yıl sonunda %12 HBsAg kaybı olduğu bildirilen çalışmalar mevcuttur. Tenofovir altında HBsAg negatifleşmesi nadir görülmekte olup bu konudaki çalışmalar da yetersizdir. Bu nedenle biz kliniğimizde takipli olan ve tenofovir tedavisi altında HBsAg serokonversiyonu gelişen olgumuzu sunmaya değer bulduk.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 007

## BİTKİSEL KAYNAKLI TOKSİK HEPATİT: OLGU SUNUMU

İSMAİL DEMİR

BOZYAKA EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ, İZMİR, TÜRKİYE

**Amaç:** Son yıllarda çok sayıda kişi koruyucu ya da tedavi edici amaçlarla çeşitli bitkisel ürünler kullanmaktadır. Medyada da yer alan eksik veya yanlış bilgilendirmeler, doğal her şeyin zararsız olduğu şeklinde yaygın bir inanca yol açmaktadır. Bitkilerin içerdiği yüzlerce çeşit bileşene bağlı olarak beklenmedik yan etkiler gelişebilir. Bunlardan bazıları ağır toksik ve ölümcül olabilir. Bu bitkisel ürünler bazen de kişinin kullandığı diğer ilaçlar ile etkileşime girerek değişik derecelerde sağlığa zararlı olabilir.

Toksik hepatit karaciğerde fonksiyon bozukluğuna neden olan bir patolojidir. Çok geniş bir klinik spektruma sahip olan bu durum hafif bir biyokimyasal anormallikten akut karaciğer yetmezliğine kadar değişen klinik tablolar ile karşımıza çıkabilir. Hatta ilaçların piyasadan en sık geri çekilme sebebidir. İdiyosenkratik ve entrensek mekanizma olarak tanımlanan iki tipte reaksiyon ile karşımıza çıkabilir. Sitokrom p450 enzim sistemi üzerinden biyokimyasal olaylar patogeneizde rol oynayabilir. Morfolojik olarak karaciğerde hepatitten tümöre kadar değişen farklı lezyonlara neden olabilir.

Klinik hemoroidal şikâyetlerini, aktar önerisiyle "karaçalileli bitkisel toz karışımı" kullanarak iyileştirmeye çalışan fakat toksik hepatit gelişen ilginç bir olguyu sunmayı amaçladık.

**Gereç – Yöntem ve Bulgular:** 62 yaşında, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, ilaç ve alkol kullanım öyküsü bulunmayan erkek hasta, kronik hemoroidal şikâyetler nedeniyle yaklaşık bir aydır, aktar önerisiyle karaçalileli bitkisel toz karışımını (Terminalia chebula) her gün bir yemek kaşığı kullanan hasta halsizlik, yorgunluk, bulantı – kusma şikâyeti ile hastanemiz acil servis polikliniğine başvurmuştur. Yapılan tetkiklerde AST: 528 U/L, ALT: 570 U/L, GGT: 224 U/L, Glukoz: 114 mg/dL, BUN: 18 mg/dL, kreatinin: 1.18 mg/dL, hemogram normal, elektrolitlerde özellik yok, kan gazı analizi normal, PA akciğer grafisi normal, tüm batın USG karaciğer parankim ekosu artmış, ekstra hepatik safra yolları normal, sonografik olarak diğer batın bulguları normal bulundu. Akut toksik hepatit ön tanısı ile İç Hastalıkları Kliniğine yatırıldı.

Toksik hepatit ön tanısı ile semptomatik ve sıvı destekleyici tedavi uygulanarak takip edilen hastanın yapılan ileri tetkiklerinde HbsAg negatif, anti HBs pozitif, anti HCV negatif, anti HAV IgM negatif, anti HAV IgG pozitif, anti HIV negatif, gruber vidal testi negatif, wright testi negatif, anti CMV IgM negatif, anti rubella IgM negatif, EBV IgM negatif, EBV IgG pozitif, ANA, AMA, anti SM antikor negatif saptandı. Ayrıca rutin biyokimya testlerinden albumin 3.3 g/dL ve PTZ INR 1.23, APTT 30 saniye bulundu.

Test	Yatış değeri	I. Hafta	IV. Hafta
AST	528 U/L	162 U/L	36 U/L
ALT	570 U/L	184 U/L	48 U/L
GGT	224 U/L	144 U/L	86 U/L

# SÖZEL BİLDİRİLER



Bir haftalık takip ve tedavinin sonunda şikâyetleri azalan hastanın karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme görülmesi üzerine gerekli uyarılarda bulunularak haftalık takip önerisi ile taburcu edildi. Haftalık takiplerinde karaciğer fonksiyon testleri hızla düzelen hastanın dördüncü hafta kontrolünde rutin biyokimya ve hemogram testleri normal bulundu.

**Sonuç:** Günümüzde bitkilerle tedavi konusundaki iletişim ve bilgilendirme eksiklikleri ölüme kadar varabilecek olaylar zincirini tetikleyebilmektedir. Çünkü içeriğinde ne olduğu tam olarak bilinmeyen, şifa amacı ile yaygın olarak kullanılmakla birlikte tıpta kabul görmeyen alternatif tedavi yöntemleri hastaya ciddi zararlar verebilmektedir.

Hastaların şifa bulma gayesi ile başvurduğu alternatif tedavi yöntemleri, gerek sağlık çalışanlarına gerekse sağlık harcamalarını arttırarak ülke ekonomisine yük getirmektedir. Aktarlarda satılan ve denetim dışındaki bu tür ürünler denetim altına alınmalı ve gerçek bir tedavi yöntemi olarak sunulmamalıdır. Bu konudaki bilimsel çalışmalar arttırılmalı, yasal düzenlemeler ile kullanımı ve takibi kontrol edilerek toplum sağlığı korunmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Toksik hepatit, bitkisel, fitoterapi

S 008

## EL SIKMA GÜCÜ VE YÜRÜME HIZININ KOGNİTİF FONKSİYONLAR İLE İLİŞKİSİ

MERT EŞME, BURCU BALAM YAVUZ

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, GERİATRİ BİLİM DALI

**Giriş:** Demans, küresel bir sağlık sorunudur. Sosyal katılımı ve bağımsız yaşam kapasitesini etkileyecek kadar şiddetli bilişsel kayıp bu duruma eşlik eder (1, 2). Bazı çalışmalar bilişsel azalmanın demans gelişimini öngörebileceğini bildirmiştir (3, 4). Bilişsel azalmanın erken belirteçlerinin belirlenmesi, demans riski yüksek olan kişilerin tespit edilmesine yardımcı olabilir ve demans gelişim sürecinin önlenmesi veya geciktirilmesini sağlayabilir (5, 6). Bilişsel gerileme veya bozulma gelişiminde potansiyel olarak etki eden faktörlerden fiziksel aktivitenin yakın zamanda yapılan çalışmalarda ilgi odağı olduğu görülmektedir(7, 8). Ek olarak, birçok çalışma fiziksel fonksiyonun kognitif azalmadan önce bozulduğunu ortaya koymuştur (9-11).

Yürüme hızı ve el sıkma kuvveti, bilişsel bozulma ve düşme ile ilişkili olduğu bildirilen fiziksel kırılabilirlik ve sarkopeninin temel belirleyicilerini temsil eden parametrelerdir (12-14). Önceki çalışmalar yürüme hızı ve el sıkma gücü gibi fiziksel fonksiyon parametrelerinin yaşlılarda bilişsel fonksiyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (15, 16). Bu nedenle, bu çalışmada yürüme hızı ve el sıkma kuvvetini fiziksel fonksiyon göstergeleri olarak araştırdık.

**Amaç:** Geriatri polikliniğine başvuran hastalara yapılan kognitif testler ile el sıkma kuvveti ve yürüme hızı arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak çalışmamızın amacı olarak belirlenmiştir.

**Yöntem:** Hacettepe Üniversitesi Geriatri Bilim Dalı polikliniğine başvuran 65 yaş üstü ve bilinen demans tanısı olmayan ve öncesinde Mini Mental State Examination (MMSE), Quick Mild Cognitive Impairment Test (QMCI), İleri sayı menzili ve geri sayı menzili testi, saat çizme testi ve İz sürme A testleri uygulanan hastalar retrospektif olarak tarandı. Aynı veri tabanından elde edilen bilgiler ile hastaların el sıkma kuvvetleri ile 4 metre yürüme hızları verileri karşılaştırıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenler arasındaki korelasyon Sperman yöntemi ile test edildi. Yine normal dağılmayan sayısal değişkenler arasındaki ilişki için Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analiz için SPSS- 15 programından yararlanıldı.

**Bulgular:** Öncesinde demans tanısı alan hastalar dışlandıktan sonra 122 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş ortalaması  $72.6 \pm 5.3$  'dü. Hastaların 74'ü kadın, 48'i erkekti. Kognitif bozukluk açısından vasküler risk faktörü olabilecek hastalıklar açısından hastalar incelendiğinde diabetes mellitusu olan 51 (%41.8) hasta, hipertansiyonu olan 96 (78.7) hasta, koroner arter hastalığı 34 (%27.9) hasta vardı. Kognitif bozukluklarla birlikte seyreden ve ayırıcı tanıda mutlaka değerlendirilmesi gereken depresyonu olan ve bu nedenle tedavi almakta olan 32 (%26.2) hastanın olduğu görüldü. Hastalar el sıkma kuvvetlerine göre incelendiğinde tüm grup ortalamasının  $24.1 \pm 8.26$  kg olduğu görüldü. Cinsiyetlere göre bakıldığında ise kadınların el sıkma kuvveti ortalaması  $19.15 \pm 4.32$ , erkeklerin ise  $31.64 \pm 7.05$  kg olarak hesaplandı. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p:0.001$ ). Hastalar yürüme hızı açısından karşılaştırıldığında kadınların 4 metre yürüme süresi ortalaması  $4.76 \pm 1.39$  sn, erkeklerinki ise  $3.98 \pm 1.24$  sn olarak bulundu. Kognitif test ortancalarına bakılacak olursa MMSE test skoru tüm grup ortancası 30 (20-30), QMCI test skoru ortancası 66 (42-81), iz sürme testi A süresi grup ortancası ise 61 (24-151) olarak bulundu. El sıkma kuvvetinin kognitif testler üzerine olan etkisi incelenmek istendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkinin olmadığı görüldü. Kognitif testler ile el sıkma kuvveti arasındaki korelasyonun da yine istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü. 4 metre yürüme hızı ile yapılan korelasyon analizinde İz sürme Testi A'da düşük de olsa istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu görüldü ( $p: 0.008$  ;  $r: 0.3$ ). Diğer kognitif testler ile yürüme hızı

# SÖZEL BİLDİRİLER

arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı görüldü.

**Tartışma:** Literatürde daha önce üzerinde birçok çalışmanın yapılmış olduğu yürüme hızı ve el sıkma kuvveti ile kognitif fonksiyon ilişkisini, daha öncesinde bilinen kognitif bozukluğu olmayan hastalarda değerlendirmek çalışmamızın amacıydı. Çalışmamızın sonucunda yürüme hızı ile İz sürme Testi A arasında düşük de olsa anlamlı bir korelasyonun olduğunu gördük. Çalışma sonucuna göre İz sürme testini bitirme süresindeki uzama ile yürüme hızındaki yavaşlama koreleydi. Yürüme ve kognitif işlevler, benzer sinirsel ve patolojik mekanizma yollarını paylaşır (14). Beyindeki yürümeyi kontrol eden ağlar, dikkat, yürütme ve görsel-işitsel işlevlerden sorumlu bölgeleri ve ayrıca motor görevlerini kontrol eden bölgeleri içerir. Önceki araştırmalar serebellum, bazal ganglionlar, hipokampus, parietal ve frontal kortekslerin yürüme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (17-19). Yürüme hızındaki düşüşün yaşlanma ile yakından ilişkili olup olmadığı sorusunu çözmek için, fiziksel işlevin zamanla değişen yapısı göz önünde bulundurulmalıdır.

İz sürme A testi dikkat ve yürütücü fonksiyonlarla ilişkisi gösterilmiş, rutin pratikte de kullanımı kolay basit bir testtir. Hastaların karışık bir sırada kağıt üzerinde belirtilmiş sayı dizilerini, sırasıyla göstermelerinin istendiği bu testin 90 saniye içerisinde tamamlanması gerekir. Çalışmamızda, 4 metre mesafeyi yürüme süresinin uzamasıyla bu testin tamamlanma süresinin arttığını yani pozitif bir korelasyonun olduğunu gördük. Literatürdeki çalışmalara benzerliği açısından bir kırılma göstergesi olan yürüme hızındaki yavaşlamanın, dikkat ve yürütücü fonksiyonlar açısından fikir verme özelliği olan bu testin yapılmış süresindeki uzama ile ilişkili olması dikkat çekiciydi. Ayrıca iz sürme testi, tüm dünyada geçerlilik ve güvenilirliği kabul edilmiş olan MOCA testi içerisindeki bir bölümde de yer alması testin önemini göstermektedir. Çalışmamızda diğer kognitif testler ile yürüme hızı ve el sıkma kuvvetinin istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir ilişkinin gösterilememesinin birkaç nedeni olabilir. Bunların başında çalışmanın retrospektif bir çalışma olarak dizayn edilmesi gelmektedir. Prospektif bir çalışma dizaynı ile yürüme hızı ve el sıkma kuvvetinde düşüklüğü olan hastalar incelendiğinde kognitif bozulma daha iyi gözlemlenebilir. Diğer bir neden ise çalışmaya alınan hasta sayısı olabilir. Daha çok hasta sayısı ile bu istatistiksel anlamlılık sağlanabilir. Yine de çalışmamızdan çıkan sonuçta göre kırılmanın başladığı erken dönemlerde bile, dikkat ve yürütücü fonksiyonların da bozulmaya başladığını söyleyebiliriz.

**Sonuç:** Çalışmamızda, el sıkma kuvveti ve yürüme hızının kognitif testler üzerine bir etkisinin olup olmadığı incelenmek istenmiştir. Literatürde bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların sonucunda kırılmanın önemli göstergelerinden olan el sıkma kuvvetindeki düşüklüğün ve yürüme hızındaki yavaşlığın negatif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da yürüme süresindeki uzamanın kognitif testlerden olan İz Sürme Testi A test süresinin uzamasıyla ilişkili olduğu görülmüştür. Poliklinikte değerlendirilen hastaların, özgeçmişlerinde kognitif bozukluk hikayesi yoksa bile yada bu şikayet ile polikliniğe başvurmamış olsa bile, yapılması hem süre bakımından hem de kolaylık bakımından oldukça uygun olan el sıkma gücü testi ve yürüme hızı testinin yapılmasının önemini çalışmamızda göstermiş bulunmaktayız.

## Kaynaklar

1. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G, Wu Y, Prina M. The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends London: Published by Alzheimer's Disease International (ADI). 2015.
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia*. 2013;9(1):63-75. e2.
3. Li C, Dowling NM, Chappell R. Quantile regression with a change-point model for longitudinal data: An application to the study of cognitive changes in preclinical Alzheimer's disease. *Biometrics*. 2015;71(3):625-35.
4. Howieson DB. Cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease. *JAMA neurology*. 2016;73(4):384-5.
5. Brasure M, Desai P, Davila H, Nelson VA, Calvert C, Jutkowitz E, et al. Physical activity interventions in preventing cognitive decline and Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2018;168(1):30-8.
6. de la Torre JC. Alzheimer's disease is incurable but preventable. *Journal of Alzheimer's disease*. 2010;20(3):861-70.

# SÖZEL BİLDİRİLER

7. Wolinsky FD, Bentler SE, Hockenberry J, Jones MP, Weigel PA, Kaskie B, et al. A prospective cohort study of long-term cognitive changes in older Medicare beneficiaries. *BMC Public Health*. 2011;11(1):710.
8. Martin KL, Blizzard L, Wood AG, Srikanth V, Thomson R, Sanders LM, et al. Cognitive function, gait, and gait variability in older people: a population-based study. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2012;68(6):726-32.
9. Sternäng O, Reynolds CA, Finkel D, Ernsth-Bravell M, Pedersen NL, Dahl Aslan AK. Grip strength and cognitive abilities: associations in old age. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 2015;71(5):841-8.
10. Inzitari M, Newman AB, Yaffe K, Boudreau R, De Rekeneire N, Shorr R, et al. Gait speed predicts decline in attention and psychomotor speed in older adults: the health aging and body composition study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(3-4):156-62.
11. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R, Xue X. Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(9):929-35.
12. Hsu CL, Liang CK, Liao MC, Chou MY, Lin YT. Slow gait speed as a predictor of 1-year cognitive decline in a veterans' retirement community in southern Taiwan. *Geriatrics & gerontology international*. 2017;17:14-9.
13. Chang K-V, Chen J-D, Wu W-T, Huang K-C, Lin H-Y, Han D-S. Is sarcopenia associated with hepatic encephalopathy in liver cirrhosis? A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019;118(4):833-42.
14. Buracchio T, Dodge HH, Howieson D, Wasserman D, Kaye J. The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment. *Archives of neurology*. 2010;67(8):980-6.
15. Kobayashi-Cuya KE, Sakurai R, Suzuki H, Ogawa S, Takebayashi T, Fujiwara Y. Observational evidence of the association between handgrip strength, hand dexterity, and cognitive performance in community-dwelling older adults: a systematic review. *Journal of epidemiology*. 2018:JE20170041.
16. Demnitz N, Esser P, Dawes H, Valkanova V, Johansen-Berg H, Ebmeier KP, et al. A systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies examining the relationship between mobility and cognition in healthy older adults. *Gait & posture*. 2016;50:164-74.
17. Holtzer R, Epstein N, Mahoney JR, Izzetoglu M, Blumen HM. Neuroimaging of mobility in aging: a targeted review. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2014;69(11):1375-88.
18. Baillieux H, De Smet HJ, Paquier PF, De Deyn PP, Mariën P. Cerebellar neurocognition: insights into the bottom of the brain. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2008;110(8):763-73.
19. Belghali M, Chastan N, Cignetti F, Davenne D, Decker LM. Loss of gait control assessed by cognitive-motor dual-tasks: pros and cons in detecting people at risk of developing Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Geroscience*. 2017;39(3):305-29.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 009

## ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE HAZIRLAMA REJİMİNİN NAKİL SONRASI ETKİLERİ: MYELOBLATİF HAZIRLAMA REJİMİ İLE NON-MYELOBLATİF HAZIRLAMA REJİMİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

MERVE PAMUKÇUOĞLU

ANKARA BİLKENT SEHİR HASTANELERİ, SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HEMATOLOJİ BOLUMU

**Giris:** Allojenik Hematopoetik Kok Hucre Nakli (AHKHN) habis ve habis olmayan bir çok hastaligin tedavisinde kullanılmaktadır. Nakil oncesi tercih edilen hazirlama rejim tipi nakil sonrasi komplikasyonlar uzerinde etkili olabilmekte ve nakil basarisini etkilemektedir. Sunmakta oldugumuz bu geriye donuk degerlendirme de hazirlama rejim tipi ile nakil sonrasi komplikasyonlar ve enfeksiyonlar arasindaki iliski belirlenmeye calisilirken, ayni zamanda hazirlama rejim tipinin toplam sagkalim ve hastaliksiz sagkalim uzerinde etkili olup olmadigi incelendi.

**Hastalar ve Yöntem:** Uc yuz elli bir AHKHN yapilmis olan hastanin dosyasi geriye donuk olarak incelendi. Hastalarda nakil sonrasi gelismis olan basilica komplikasyonlar ve enfeksiyon oranlari belirlendi. The MEDCALC software SPPS-16 version (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) programi kullanildi. Verilerin analizinde Chi-square test (kategorik degerler icin) ve Mann-Whitney U test (non-kategorik degerler icin) kullanildi. P degeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

**Sonular:** Uc yuz elli bir hastanin 226 'sinda (%64,4) myeloablatif hazirlama rejimi, 125 (%35,6) hastada non-myeloablatif hazirlama rejimi kullanildi. Tablo-1 de hastalarda kullanilmis olan hazirlama rejimleri gorulmektedir. Hazirlama rejim tipinin (myeloablatif - non-myeloablatif) toplam sagkalim ( $p=0,296$ ) ve hastaliksiz sagkalim ( $p=0,376$ ) uzerinde anlamlı etkisi tespit edilmedi. Nakil sonrasi komplikasyonlarla hazirlama rejimi tipi arasindaki iliskiyeye bakildiginda yine anlamlı iliski ( $p>0,05$ ) tespit edilmedi. Tablo-2 de allojenik hematopoetik kok hucre nakli sonrasi gelisen komplikasyonlar gorulmektedir. Allojenik hematopoetik kok hucre nakli sonrasi graft rejeksiyonu gelisen 15 hasta (%4,3) vardi. Graft rejeksiyonu oraninin non-myeloablatif hazirlama rejimlerinde ( $p=0,044$ ) daha sik oldugu goruldu. Nakil sonrasi 104 hastada sitomegalivirüs (SMV) enfeksiyonu, 4 hastada parvovirus enfeksiyonu, 87 hastada fungal enfeksiyon goruldu. Hazirlama rejimi tipi ile nakil sonrasi gelisen enfeksiyonlar arasinda anlamlı iliski bulunamadi (SMV enfeksiyonu icin  $p=0,814$ , parvovirus enfeksiyonu icin  $p=0,546$ , fungal enfeksiyon icin  $p=0,305$ ).

**Tartisma:** Bu geriye donuk incelemede sadece hazirlama rejim tipi ile graft rejeksiyonu arasinda anlamlı iliski tespit edilmistir. Allojenik hematopoetik kok hucre nakli sonrasi gelisen komplikasyonlar ve viral / fungal enfeksiyonlar ile toplam sagkalim ve hastaliksiz sagkalim arasinda iliski tespit edilmemistir. Graft rejeksiyonu nakil basarisini etkileyen bir komplikasyon olup daha once yayinlanmis calismalarda da non-myeloablatif hazirlama rejiminin graft rejeksiyonu uzerinde olumsuz etkisi gosterilmistir. Bunun yanisira nakil sonrasi komplikasyonlar ve nakil sonrasi enfeksiyonlar ile iliski tespit edilmemis olmasi, hazirlama rejiminin tercihinde serbestlik saglar. Ancak unutulmaması gereken; hastanin tanisina, co-morbid faktorlere ve hastanin nakil oncesi performansina gore hazirlama rejim tipinin (myeloablatif veya non-myeloablatif) belirlenmesi gerektigidir.



# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 1.** Allojenik Hematolojik Kok Hücre Nakli Yapılanlarda Kullanılan Hazırlama Rejimleri

Hazırlama Rejim Tipi	Hasta Sayısı	%
fludarabin-TBI	7	2,0
velcade-melfalan	1	,3
endoksan ve busulfex	1	,3
TVI-siklosporin-busulfan	2	,6
TVII-melfalan	1	,3
Zevalin- fludarabine- melfalan	2	,6
BEAM	3	,9
busifan-siklofosfamid-fludarabin	14	4,0
fludarabin-melfalan	58	16,5
siklofosfamid-busulfan	144	41,0
TVI-siklofosfamid	61	17,4
fludarabin-siklofosfamid-ATG	12	3,4
fludarabin-siklofosfamid-ATGAM	4	1,1
siklofosfamid-ATG	10	2,8
ETO-melfalan	2	,6
Siklofosfamid	5	1,4
fludarabin-busulfan ATG	8	2,3
fludarabin-ATG	1	,3
tiotepa-siklofosfamid-busulfan	1	,3
tiotepa-siklofosfamid-TVI	7	2,0
Fludarabin	4	1,1
fludarabin-busulfan-siklofosfamid-ATG	2	,6
Tiotepa -melfalan	1	,3
Total	351	100,0

**Tablo 2.** Allojenik Hematopoeitik Kok Hücre Nakli Sonrası Gelisen Komplikasyonlar

Komplikasyon	Hasta Sayısı	%
Venoklaziv Hastalık (VOH)	79	22,5
Hemorajik sistit	1	,3
Hepatit reaktivasyonu	2	,6
TRALI	2	,6
VOH ve hemorajik sistit	1	,3
engraftman sendromu	1	,3
VOH ve hepatit reaktivasyonu	1	,3
yok	264	75,2
Total	351	100,0

S 010

## GRAVES ORBİTOPATİ'DE PULSE STEROİD TEDAVİSİNİN YERİ

NAZLI GÜLSOY KIRNAP, ÖZLEM TURHAN İYİDİR, YUSUF BOZKUŞ

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ, ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI KLİNİĞİ, ANKARA

**Amaç:** Graves orbitopati (GO)'si; Graves hastalığının otoimmün karakterinin orbital dokuda meydana getirdiği inflamatuvar patolojidir. Glukokortikoidler aktif ve ciddi GO'de en sık kullanılan immünsupresif ajandır. Orbital fibroblastlardan glikozaminoglikan sentezini azaltarak antiinflamatuvar –immünsupresif etki gösterir. GO'nin tedavisinde glukokortikoidler; oral, retrobulbar, konjonktival ve intravenöz yoldan uygulanmıştır. Topikal steroid kullanımının etkisi sınırlıdır. Oral glukokortikoidlerin uzun süre kullanım gerekliliği, doz azaltılırken hastalığın nüks etme riski, kesildikten sonra adrenal yetmezlik gibi istenmeyen etkileri vardır. Bu çalışmada GO tanısı ile iv glukokortikoid tedavisi uyguladığımız vakalarda tedavinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** 2010-2018 tarihleri arasında Endokrinoloji ve/veya Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran, Graves orbitopati nedeni ile IV pulse steroid tedavisi verilen 8 hastanın klinik özellikleri ve tedaviye yanıtları sunulacaktır. Steroid tedavisi klinik aktivite skoru (KAS)  $\geq 3$  olan hastalara uygulandı. IV pulse steroid protokolümüz; 3 gün boyunca 500 mg/gün 3 haftada bir uygulama ile 3 ayda toplamda 6 gram standart doz uygulandı. Tedavi öcesi ve tedavi sonrası KAS ve Hertel ekzoftalmometri (HE) ile propitosis ölçümleri yapıldı. Hastaların tansiyon arteryel, kan glukoz ve karaciğer enzimleri takip edildi. Statistiksiz analiz SPSS (IBM SPSS Statistics 25) programında yapıldı. Tekrarlı ölçümlerin karşılaştırması "Wilcoxon" testi kullanılarak değerlendirilmiş ve  $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların 2'si erkek, 6'sı kadın, median yaş 51 (min:30, max:78) idi. KAS tedavi öncesine göre tedavi sonrası istatistiksiz anlamlı geriledi (sırası ile median KAS 4 (min:3, max:6) , 0,5 (min: 0, max:2)  $p:0,008$ ). HE ile sağ ve sol gözde propitosis tedavi sonrası anlamlı geriledi (sırası ile median propitosis sağ 25 (min:18, max:35), 13 (min:12, max:30)  $p:0,012$  sol 26 (min:19,max:35), 12,5 (min:12,max:26)  $p:0,01$ ). Hastaların hiçbirinde karaciğer enzim yüksekliği olmadı. Başlangıçta da glukoz intoleransı olan 1 hasta dışında glukoz intoleransı gelişmedi. İzlemde kan basıncı yüksekliği olmadı. Üç hasta tedavi süresinde median 3 kg aldı. Hastalık aktivasyonu olan bir hasta radyoterapi aldı.

**Sonuç:** GO'nin tedavisinde iv steroid etkin ve güvenilirdir. Kısa sürede yüksek doz uygulama ile hem klinik aktivitenin kontrolünde başarılı olmakta ve hem de istenmeyen yan etkilerden kaçınılmış olur.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 011

## DİGOKSİN ENTOKSİKASYONUNDA YAKLAŞIMIMIZ, OLGU SUNUMU

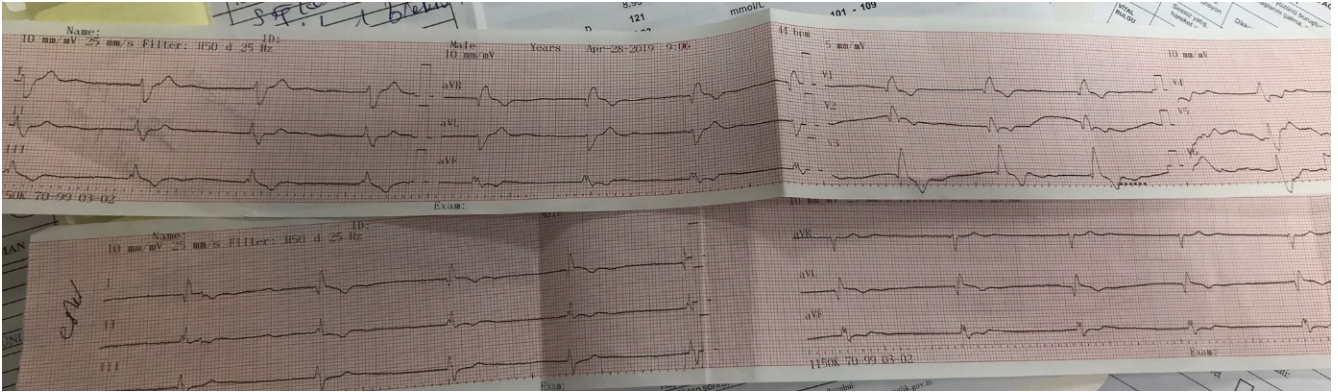
AYFER KAYA GÖK, AYGEN TÜRKMEN

SBÜ GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ANESTEZİ VE REANİMAS.

**Giriş:** Digoksin, kalp yetmezliği için pozitif inotropik ajan ve atrial fibrilasyon için ventrikül hız kontrolü sağlayıcı olarak sık kullanılır. Ancak terapötik ve toksik doz aralığının dar olması ile sık karşılaşılan entoksikasyonlar bu ilacın kullanımı sınırlamaktadır.

**Olgu Sunumu:** 70 yaşında bilinen hipertansiyon, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, atrial fibrilasyon ve aort kapak hastalığı olan kadın hasta genel durum bozukluğu, bulantı-kusma ile acile geldi, pnömoni, akut böbrek yetmezliği ve sekonder gelişen digoksin entoksikasyonu tanıları ile yoğun bakıma alındı. Şuur açık-koopere olan hastanın solunumu doğaldı. Ancak EKGsinde biventriküler ritim mevcut idi (şekil 1), TA 100-65 mmHg, KAH 39/dk. Hiperpotasemik olan, metabolik asidozu bulunan hastanın digoksin düzeyi 4.46 (1-2 ng/mL) tespit edildi.

### Şekil 1



Bradikardik ve hemodinamisi stabil olan hastaya pacemaker önerilmedi, monoklonal digoksin antikorları (fab) başlanma kararı alındı. Hiperkalemi tedavisine insülin-glukoz kombinasyonu ve pnömonisine yönelik antibiyoterapisine başlandı. Hidrasyon ve zorlu diürez ile metabolik asidozu düzeldiğinden bikarbonat infüzyonuna gerek kalmadı (şekil 2).

### Şekil 2

	Potasyum	Sodyum	Kreatinin	pH	HC03
28.04.2019	6,68	119	4,26	7,16	14
29.04.2019	6,39	120	3,5	7,26	15,9
30.04.2019	5,11	127	2,67	7,26	19
1.05.2019	4,04	140	1,67	7,32	22

Yoğun bakım yatışının ilk günlerinde pnömoni nedeni ile noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı da olan hastanın tedavisinin 14. gününde servise çıkışı sağlandı.

**Tartışma:** Digoksin entoksikasyonu suicidal amaçlı alım ile akut, çeşitli faktörler ile ilacın doku düzeylerinin artması ile kronik entoksikasyon ile klinikte karşımıza çıkar. Altta yatan hastalıklar (hepatik veya renal yetmezlik, kardiyak hastalıklar, aritmiler, KOAH, hipotiroidi), elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hipomagnezemi, hiperkalsemi), hipoksi, ileri yaş gibi durumlar kronik entoksikasyonu için zemin hazırlar.

# SÖZEL BİLDİRİLER

Digoksin oldukça yüksek vücut dağılım hacmine sahip olduğundan intoksikasyon bulgularının şiddeti, digoksinin kan düzeyinden ziyade doku düzeyleri ile ilişkilidir. Bu sebeple digoksin intoksikasyonu tanısı; kan digoksin düzeylerinden ziyade klinik değerlendirme ile konulur, en majör belirleyici de kardiyak aritmilerdir.

Digoksin zehirlenmesinde tedavi primer olarak destek tedavisidir. Dekontaminasyon amaçlı gastrik lavaj vagal etkiyi daha da artırdığı için önerilmez. Akut alımlarda aktif kömür kullanılır. Algoritmalarda bradikardik hastaya hemodinamik olarak stabil değilse atropin uygulanır, atropin ile parasempatomimetik etki kontrol edilemez ise pacemaker uygulaması düşünülür. Bradikardik ve hemodinamik olarak stabil hastada ise monoklonal digoksin antikoru başlanılır.

Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda digoksin yarı ömrü 36-48 saat arasında olmasına rağmen böbrek fonksiyon bozukluklarında bu süre uzar. Digoksin spesifik antikoru yarı ömrü 24 saattir ve böbrek yetmezliğinde ek doz verilmesi gerekmektedir.

Digoksin entoksikasyonunda tedavi seçiminde uygun yaklaşımın belirlenmesinde hastanın kliniğinin ciddiyeti, ek hastalıkları ve digoksin spesifik antikora-pacemakera ulaşılabilirlik önemlidir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 012

## AMLODİPİN İNTOXİKASYONUNDA HİPERİNSÜLİNEMİ ÖGLİSEMİ TEDAVİSİ

SERPİL ŞEHİRLİOĞLU, AYFER KAYA GÖK, ÜLKÜ AYGEN TÜRKMEN

SBÜ GOP SUAM ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**Giriş:** Amlodipin hipertansiyon ve anjina pectoris tedavisinde kullanılan dihidropiridin grubu bir kalsiyum kanal blokörüdür (KKB). Dihidropiridin grubu KKB leri damar düz kaslarındaki kalsiyum kanallarına, myokardda ki kalsiyum kanallarına göre daha seçici bağlanırlar. Düz kas hücrelerinde kalsiyum akışını L tipi voltaj kapılı kalsiyum kanallarını bloke ederek, hem arter hem de arteriollerin dilatasyonuna neden olur. Amlodipin oral alım sonrası 6-9 saatte plazma pik düzeyine ulaşmaktadır. Eliminasyon yarı ömrü 35-65 saattir. KKB lerinin toksik dozda alımları hipotansiyon, hiperglisemi, metabolik asidoz, A-V blok, ölüm gibi sonuçlara neden olabilmektedir.

Bu sunumdaki amacımız amlodipin intoksikasyonlu hastalara yaklaşım, komplikasyonları ve tedavinin gözden geçirilmesidir.

**Olgu:** 18 yaşında kadın hasta suicid amaçlı 240 mg amlodipin aldıktan 5 saat sonra acil servise getirildi. Hastanın bilinen bir hastalığı ya da psikiyatrik bozukluk öyküsü yoktu. Acil serviste gastrik lavajı yapılan ve aktif kömür tedavisi verilen hasta takip amaçlı yoğun bakım ünitesine yatırıldı.

Yapılan fizik muayenesinde şuuru açık, uykuya meyilli, TA: 56/29 mmHg KTA: 120/dk SpO<sub>2</sub>: %97, yapılan laboratuvar tetkiklerinde Glukoz:162 mg/dl ve diğer parametreleri normaldi.

Hastaya radyal arter kateterizasyonu ve sağ subklavian santral ven kateterizasyonu yapıldı. Sıvı resüsitasyonuna başlandı. Cevap vermeyince ardından inotrop destek (noradrenalin) ve kalsiyum glukonat infüzyonu başlandı. İnotrop tedaviye de yanıt vermeyen hastaya hiperinsülinemi öglisemi protokolü başlandı. 1 ünite/kg/saat insülin infüzyonu ve 0,5g/kg/saat glukoz infüzyonu başlandı. 1 saat sonra hastanın ortalama arter basıncı 70 mmHg'ya yükseldi. İnsülin tedavisine başladıktan sonra tedricen inotrop destek azaltıldı ve 50 saat sonra sonlandırıldı. 4 gün yoğun bakım ünitesinde takip edilen hasta psikiyatrik tedavi için servise transfer edildi.

**Tartışma:** Amlodipin zehirlenmesinde görülen hipodinamik şok miyokard hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde vazodilatasyon sonucu meydana gelirken; hiperglisemi, hipoinsülinemi, metabolik asidozun da pankreas beta hücrelerinde kalsiyum kanal blokajına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Bildirilen vaka serilerinde, insülin tedavisinin komplikasyon ve ölüm oranlarını azaltabileceği gösterilmiştir.

Hayvan çalışmalarında ve birkaç vaka sunumunda glukagonun kullanımı da önerilmektedir. Glukagonun siklik AMP düzeyini arttırarak inaktive olmuş kalsiyum kanallarını aktive ettiği düşünülmektedir.

Bizim hastamızda hiperinsülinemi öglisemi tedavisi kan basıncı ve norepinefrin cevabı üzerine olumlu etki yaptı.

Amlodipin intoksikasyonunda erken tedavi ve hemodinamik stabilitenin sağlanması için hiperinsülinemi öglisemik tedavi düşünülmelidir.

S 013

## ACUTE ESOPHAGEAL NECROSIS IN A PATIENT WITH ACUTE ADRENAL INSUFFICIENCY

OKTAY BULUR

KECIOREN TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

**Introduction:** Acute esophageal necrosis (AEN) is an uncommon esophageal disease. Macroscopically diagnostic feature of this disease is diffuse, black coloured esophageal mucosa. Typically it is located at the distal part of the esophagus. Most common clinical presentation is upper gastrointestinal bleeding. It is the first report of the acute esophageal necrosis in a case of Acute Adrenal Insufficiency.

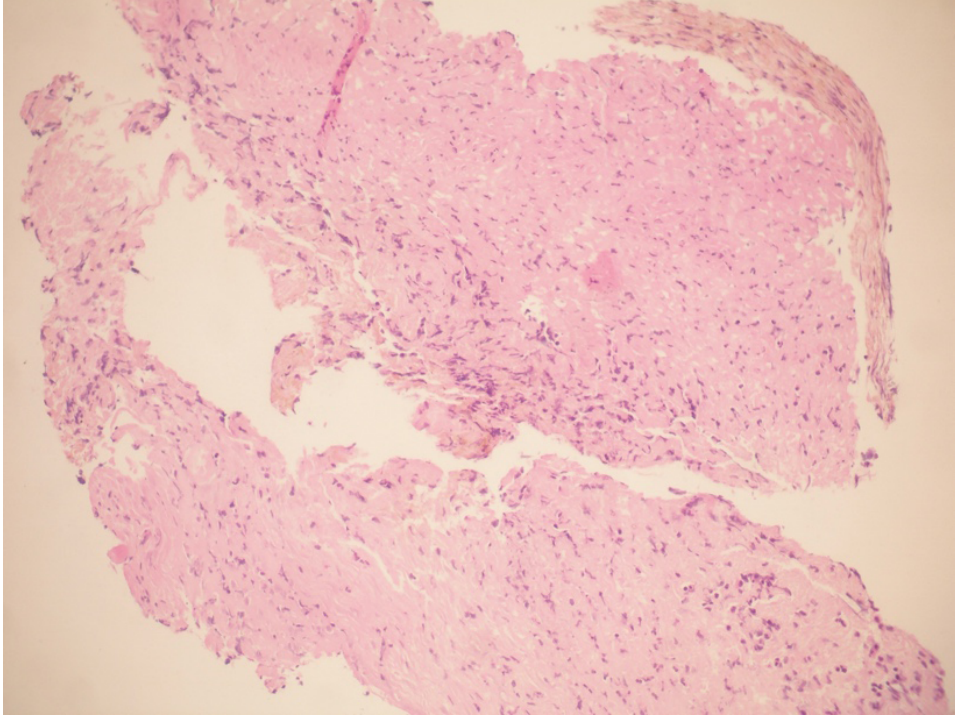
**Case:** A 29 year-old woman who admitted to emergency division. The patient's symptoms were nausea, vomiting and diarrhea since 4 days. In her medical history she has primary adrenal insufficiency. On her admission pathological physical examination findings were: hypothermia (37.1°C), hypotension (80/55 mmHg), tachycardia (124 beats per minute), tachypnea (28 per minute), tongue dryness and darkening of the skin. The rest of the physical examination findings were normal. Laboratory tests were: WBC:21000 (4600-10200), hemoglobin:10 g/dL (12,2-16,2 g/dL), erythrocyte sedimentation rate was 55 mm/saat, sodium:126mmol/L. Other laboratory tests were all normal. She hospitalized to the internal medicine service with preliminary diagnoses of acute gastroenteritis and acute adrenal insufficiency. Cortisol level was 1,6 µg/dL (under normal limits) and ACTH was 1250 pg/ml (0-46). Stool gram staining normal, and cultures were negative. Appropriate treatment started for primary adrenal insufficiency and gastroenteritis. After 6 days, except vomiting all symptoms recovered. The patient underwent upper gastrointestinal endoscopy for persistent vomiting, which showed a circumferential mucosal hyperpigmentation distal part of the esophagus, and biopsies obtained (Figure 1A,B,C). Pathology report revealed marked necrosis near the inflammatory granulation tissue (Figure 2). Findings were compatible with Black esophagus or AEN.

**Discussion:** AEN is a rare clinical disorder. Incidence is ranging from %0,01 -0,28. Ischemic-hypovolemic conditions: atherosclerosis, thromboembolic events, severe sepsis, advanced congestive heart failure, massive blood loss predispose AEN. In our case the etiology was acute adrenal insufficiency secondary to gastroenteritis. Clinical presentation is commonly upper gastrointestinal bleeding. Other symptoms of patient's are abdominal pain, emesis, fever and dizziness. Our patient presented with nausea and vomiting. Physical examination differs according to etiology and patient characteristics. Diagnosis can be made morphological and histological by endoscopy with obtaining biopsies. In our case we made diagnosis by these methods. Morphologically AEN seen as black coloured esophageal mucosa at the distal part of the esophagus. Histopathology reveals mucosal and submucosal necrosis and leukocyte infiltration as found in our patient. Management includes acid secretion inhibitors and agents that cover gastric or esophageal mucosa from enzymes and gastric acid. Surgical therapy requirement is if complications occur.

Our study is important because this is the first case report of AEN in a patient with Acute Adrenal Insufficiency in literature.

**Conclusion:** AEN should be considered in patients with persistent or severe symptoms of upper gastrointestinal system diseases in case of no obvious cause.

# SÖZEL BİLDİRİLER



S 014

## BENEFICAL EFFECT OF THERAPEUTIC PLASMA EXCHANGE IN A PATIENT WITH HEMOLYTIC ANEMIA AND ISOVALERIC ACIDEMIA WHO PRESENTED WITH HYPERBILIRUBINEMIA

RAFIYE ÇİFTÇİLER

HACETTEPE UNIVERSITY, FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF HEMATOLOGY, ANKARA, TURKEY

**Introduction:** Therapeutic plasma exchange (TPE) seems to be an effective approach for clearing toxins, immune-mediated antigens and other particles from the circulation. With TPE, liver toxic substances and potentially harmful inflammatory mediators are removed from the circulation and replaced with donor plasma. TPE for hyperbilirubinemia is not a pathogenesis oriented therapy but strives for the opportunity to cure.

**Aim:** The aim of this study was to report a patient the positive effects of TPE on clinical and biochemical parameters of hyperbilirubinemia.

**Case report:** A 34-year old male patient admitted to hospital with complaints of progressive icterus and generalized weakness. In his history, he was diagnosed isovaleric academia and hemolytic anemia when he was 2 years old. After the diagnosis of isovaleric acidemia, protein restricted diet and carnitine treatment were started. The patient had intermittent hemolytic anemia attacks from time to time. The patient was hospitalized in these periods. Since 2015, the patient has not been in regular polyclinic control. In addition, the patient did not use carnitine treatment and did not comply with protein restricted diet. Physical examination revealed hepatosplenomegaly (liver span was 7 cm and spleen was 6 cm below costal margin). Initial laboratory investigations revealed anemia and hyperbilirubinemia. Hemoglobin level was 7.6 g/dl, hematocrit was 21.2%, white blood cell count was 7500/mm<sup>3</sup>, platelet count was 234.000/mm<sup>3</sup>, total bilirubin was 77.0 mg/dl, direct bilirubin was 33,73 mg/dl, indirect bilirubin was 43.27 mg/dl. Anisocytosis, equinocyte, acanthocytes and rare schistocytes were detected in the peripheral smear. Corrected reticulocyte was 12%, lactate dehydrogenase was 712 U/L and haptoglobin level was <5.8 mg/dl. Serum bilirubin increased to 100.7 mg/dl. Plasma exchange was performed due to bilirubin levels. Plasma exchange therapy was performed intermittently. Patient benefited from plasma exchange. Hemolysis was regressed and the hemoglobin level increased to 9 mg/dl. Western blotting was performed for possible membrane defects that may cause hemolysis from the patient.

**Discussion and Result:** The effect of TPE on decreasing the serum aminotransferases and bilirubin levels was well demonstrated in previous studies. Additionally, TPE significantly improved the abnormal coagulation profile in patients with abnormal liver function. In the present case TPE effectively decreased bilirubin levels of the patient.

**Conclusion:** Plasma exchange should be considered as an effective and safe option in cases with hyperbilirubinemia, and this procedure can improve survival in patients with sufficient residual capacity of liver regeneration

**Key words:** Therapeutic plasma exchange , hyperbilirubinemia, hemolytic anemia



# SÖZEL BİLDİRİLER

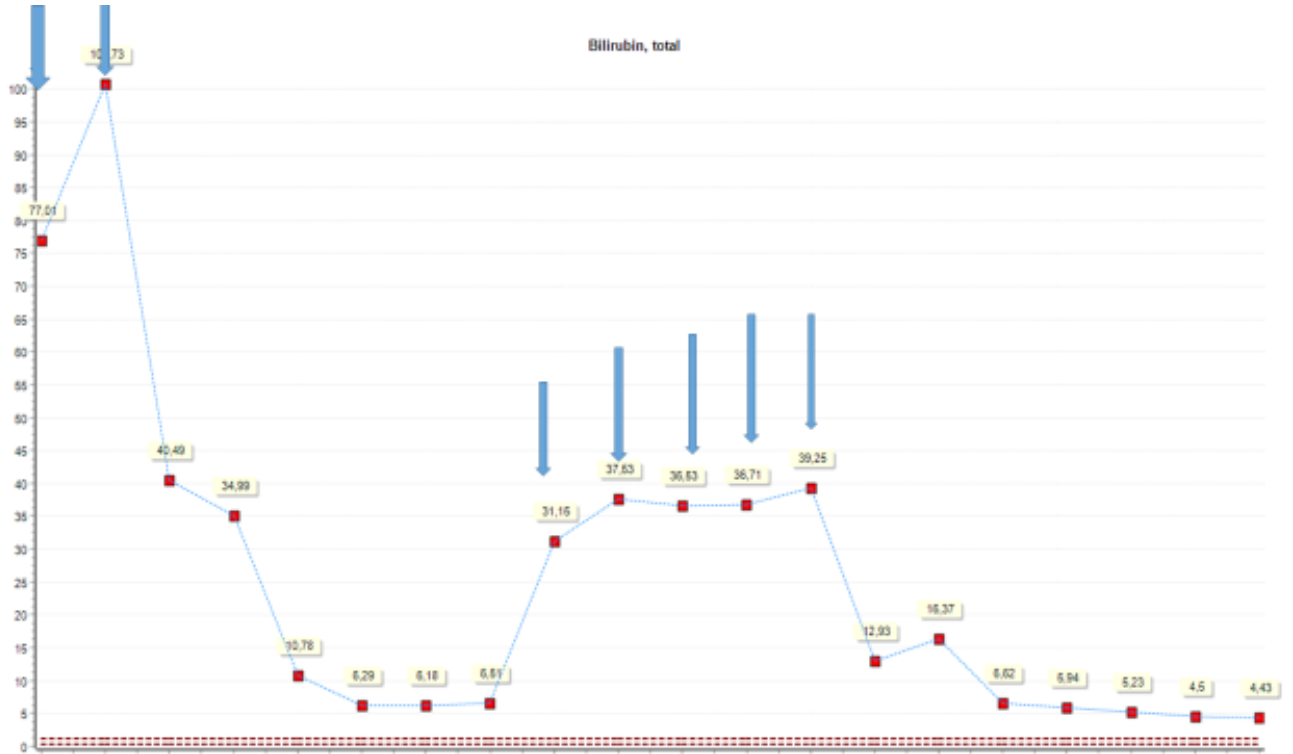


Figure 1. Patient's total bilirubin levels (Plasma exchange days are marked with an arrow)

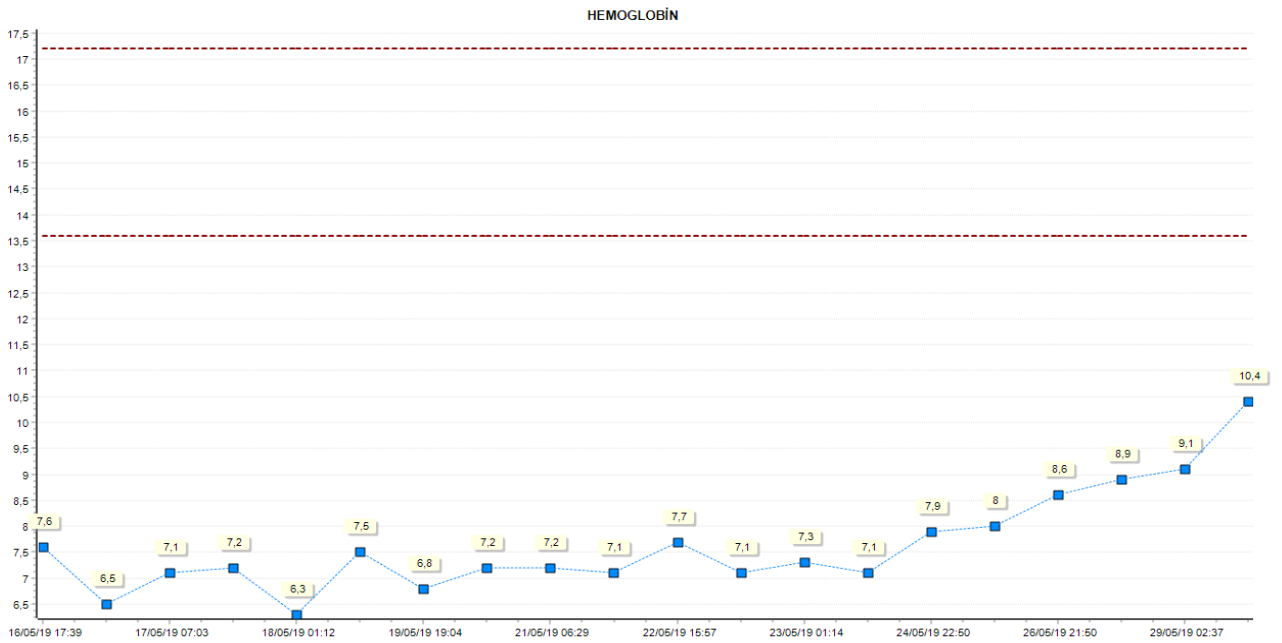


Figure 2. Patient's hemoglobin levels

S 015

## KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA DASATİNİB KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN HEMORAJİK KOLİT

RAFIYE ÇİFTÇİLER, İBRAHİM C. HAZNEDAROĞLU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, HEMATOLOJİ BİLİM DALI

**Giriş:** Dasatinib, imatinib dirençli veya imatinibi tolere edemeyen kronik miyeloid lösemili (KML) hastalarda kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Hafif-orta şiddette trombositopeni ve nötropeni hastaların yaklaşık %50'sinde ortaya çıkar. İshal, baş ağrısı, halsizlik, plevral efüzyon, bulantı ve periferik ödem görülebilir. Ayrıca, gastrointestinal (Gİ) kanama, dasatinib kullanan hastaların %7'sinde ortaya çıkabilir. Fakat hemorajik kolit nadir görülen bir komplikasyondur. Bizim bu çalışmada amacımız kliniğimizde takip edilen dasatinib tedavisi ile birlikte hemorajik kolit gelişen üç vakayı tanı sunmaktır.

**Olgu:** 65-yaş kadın 2014 yılında KML tanısı konulan hastaya imatinib tedavisi başlanmış. İmatinib tedavisi altında direnç gelişen hastada dasatinib tedavisine geçilmiş. Dasatinib tedavisi başladıktan sonra hastanın karın ağrısı ve mukuslu ishal şikayetleri başlamış. Kolonoskopi yapılan hastaya ileit ve kolit tanısı konulmuş. Dasatinib tedavisine ara verilen hastanın şikayetleri gerilemiş. 48-yaş erkek Mart 2016'da KML tanısı alan hasta Temmuz ayında akut lenfoblastik lösemiye (ALL) transforme olmuş. Hastanın verilen indüksiyon kemoterapisine dasatinib eklenmiş. Hastanın takibinde kanlı ishal şikayeti başlamış. Kolonoskopisi nonspesifik kolit şeklinde raporlanmış. Dasatinib tedavisine ara verilen hastanın şikayetleri gerilemiş. 30-yaş erkek hasta 2007 yılında hastaya KML tanısı konulmuş. İmatinib tedavisine direnç gelişen hastaya dasatinib tedavisi başlanmış. Dasatinib başladıktan 35 gün sonra hastada şiddetli hemorajik kolit gelişmiş. Hastanın tedavisine ara verilmiş. Kolonoskopik bulgusu hemorajik kolit şeklinde raporlanmış. Hastanın şiddetli hemorajik kolit olması nedeni ile dasatinib tedavisi nilotinib ile değiştirilmiş. Hastanın şikayetleri gerilemiş. Takibinde blastik faza giren hastaya 2013 yılında allojenik kök hücre nakli yapılmış. Her üç hastanın ortak noktası dasatinib sonrası kolit gelişmesi. Tedaviye ara verildikten sonra ya da tedavi değiştirilmesi sonucu hastaların şikayetlerinin gerilediği görülmüştür.

**Tartışma ve Sonuç:** İshal ve bulantı hastaların yaklaşık %30'unda ve %20'sinde dasatinib tedavisi sırasında görülür. Gİ kanama dasatinib tedavisi sırasında ortaya çıkabilir, ancak genellikle hafiftir ve kolayca yönetilebilir. Dasatinib ile indüklenen kolit, tirozin kinaz inhibisyonuna atfedilemeyebilir, çünkü hastalarımız imatinib tedavisi sırasında benzer Gİ semptomları yaşamamıştır. Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, olası açıklamalardan biri, dasatinibin tirozin kinazlar ve/veya SRC-ailesi kinazlar, BCR-ABL, c-KIT, EPHA2 ve PDGF reseptörü üzerinde daha güçlü bir inhibitör etkisi olabileceğidir. Dasatinib T regulatuar hücrelerin çoğalmasını ve işlevini inhibe eder. Ayrıca, immunregulatuvar hücre sayısını azaltarak ve sinyal iletim yollarını inhibe ederek bağırsak mikroflorasına karşı immun toleransını azaltarak akut kolite neden olabilir. Sunduğumuz hastalar dasatinib tedavi sırasında hemorajik kolit gelişen nadir vakalardandır.

**Anahtar kelimeler:** Dasatinib, kronik miyeloid lösemi, hemorajik kolit

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 1.** Hastaların genel özellikleri

Parametre	Hasta no:1	Hasta no:2	Hasta no:3
Yaş	65	48	30
Cinsiyet	Kadın	Erkek	Erkek
Tanı	Kronik myeloid lösemi	Akut lenfoblastik lösemi	Kronik myeloid lösemi
Aldığı tedavi	Dasatinib	Dasatinib	Dasatinib
Kolonoskopi bulgusu	İleit, kolit	Non-spesifik kolit, hemorajik alanlar	Şiddetli hemorajik kolit
Patoloji sonucu	Belirgin lenfositik inflamatuvar infiltratlar	Lamina propriada nötrofiller, fokal kriptik ve lenfoid foliküller dahil olmak üzere kanama	Lamina propriada lenfositik infiltrasyon

S 016

## MANAGEMENT OF THREE PREGNANT WOMEN WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY BY INTRAVENOUS IMMUNE GLOBULIN

SAİT YEŞİLLİK

GÜLHANE TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL, DIVISION OF IMMUNOLOGY AND ALLERGY

**Introduction:** Common variable immunodeficiency (CVID) is a heterogeneous group of immune disorder and most seen symptomatic primary immunodeficiencies which is characterized by recurrent bacterial infections, mostly seen in respiratory and gastrointestinal systems due to hypogammaglobulinemia (low Ig G, Ig A and/or IgM) and impaired antibody responses to vaccines. Pregnant woman with CVID needs intravenous immune globulin (IVIG) therapy for herself and also for protecting her fetus/newborn from infections by sufficient Ig G transfer through placenta. I here report the management of three pregnant women with CVID by IVIG. Standard IVIG regimen is 200-800 mg/kg every 3-4 weeks.

Herein, I report the IVIG management in three pregnant women diagnosed with CVID and agammaglobulinemia.

**Case 1:** A 33 year old woman was diagnosed with agammaglobulinemia in January 2010, due to recurrent infections which were resistant to conventional antibiotics. According to normal ranges for healthy population, the patient had lower levels of IgG 68.2 mg/dL (650-1600 mg/dL), IgA 1 mg/dL; (70-400 mg/dL) and IgM 3 mg/dL; (50-300 mg/dL) and CD19. In lymphocyte subset analysis, the percentages of CD4+T cells 46.4% (34-63.8%), CD8+T cells 43% (19-48%), CD3-CD16+ NK 15.4% (6-29%). CD 19 was 0.7 % (7-23%) lower than those of normal ranges. Her Ig G and B cell levels did not change during pregnancy. She took 40 gr IVIG every 3 weeks. Before IVIG therapy, she had three miscarriages. Four months after IVIG therapy, she became pregnant. She did not report any infections and hospital admission during pregnancy except her routine controls. She gave healthy births via C-section in 2010 and 2015. She is still receiving IVIG

**Case 2:** A 31 year old woman was diagnosed with CVID in February 2016 due to recurrent upper respiratory and herpes infections. According to normal ranges for healthy population, the patient had lower levels of IgG 51.8 mg/dL (650-1600 mg/dL), IgA 89 mg/dL; (70-400 mg/dL) and IgM 58 mg/dL; (50-300 mg/dL). In lymphocyte subset analysis, the percentages of CD4+T cells 36.2 % (34-63.8%), CD8+T cells 11.8 % (19-48%), CD3-CD16+ NK 33.3% (6-29%). CD 19 was 6.8 % (7-23%) lower than those of normal ranges. Her Ig G and B cell levels did not change during pregnancy. She took 40 gr IVIG every 3 weeks. She gave a vaginal healthy birth in 2018. She is still receiving IVIG.

**Case 3:** A 35 year old woman was diagnosed with CVID in January 2012 due to recurrent upper respiratory, herpes infections and oral ulcers. According to normal ranges for healthy population, the patient had lower levels of IgG 53.6 mg/dL (650-1600 mg/dL), IgA 83.5 mg/dL; (70-400 mg/dL) and IgM 93.1 mg/dL; (50-300 mg/dL). In lymphocyte subset analysis, the percentages of CD4+T cells 54.5 % (34-63.8%), CD8+T cells 28.3 % (19-48%), CD3-CD16+ NK 6.5% (6-29%). CD19 was 5.3 % (7-23%) lower than those of normal ranges. Her Ig G and B cell levels did not change during pregnancy. She is four months pregnant. She is still receiving 35gr IVIG every 3 weeks.

**Conclusion:** Intravenous immune globulin therapy were well tolerated in pregnant primary immunodeficiency patients and their babies. Every IVIG therapy must be modified in every patients according to changes like pregnancy, severe infections, weight changes etc.. We did not change the dosages of IVIG, also publications suggest to

# SÖZEL BİLDİRİLER

increase the dosages of IVIG. We manage to prevent women and babies from infections with the 600mg/kg every 3 weeks IVIG treatment. Clinically and laboratory follow up of pregnant immunodeficiency patients should be done by experienced immunologist and obstetrician for healthy mothers and children.

S 017

## İNVAZİV ASPERGİLLOZİS TANISINDA YARDIMCI TESTLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AYŞE ŞENDUR<sup>1</sup>, MİNE DURUSU TANRIÖVER<sup>1</sup>, SİBEL AŞÇIOĞLU<sup>2</sup>

1 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ANKARA, TÜRKİYE  
2 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ANKARA, TÜRKİYE

**Amaç:** İnvaziv aspergillozis (İA), immünsüprese hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İA tanısında altın standart yöntem biyopsi materyalinde dokuyu invaze eden hiflerin görülmesi ve kültür pozitifliğidir. Ancak her hastaya biyopsi yapılması mümkün olmadığından, invaziv olmayan tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürde bu yöntemlerin tanısal doğruluğu ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bu meta-analizde, İA açısından yüksek riskli hastalardan hematolojik malignitesi olan veya kök hücre transplantasyonu yapılanlarda tam kan, serum, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı galaktomannan (GM) ve PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) testlerinin tanısal doğruluğunun hesaplanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ekim 2014'e kadar İngilizce olarak yayınlanmış literatür, MEDLINE veritabanında PubMed aracılığıyla tarandı. Aramada anahtar kelimeler olarak '(aspergillus pcr OR galactomannan) AND (sensitivity OR specificity)' kullanıldı. Çalışma tasarımı olarak, karşılaştırmalı ve kontrol grubu olan analitik çalışmalar dahil edildi; vaka raporları, vaka serileri, derleme ve sistematik derlemeler dışarıda bırakıldı. Meta-analize dahil edilen 54 çalışmanın 44 tanesi kohort, 10 tanesi vaka-kontrol çalışmaydı. Toplam hasta ve kontrol sayısı 8351, toplam İA epizodu sayısı 8723 olup, 1289 (%14.8) hasta kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA tanısı almıştı. **Çalışmaya dahil edilen hastalar kanıtlanmış, yüksek olasılıklı, düşük olasılıklı İA olan ve İA olmayan hastalar** olarak 4 gruba ayrıldı. Gruplar arası 2x2 tablolar oluşturularak gerçek pozitif, yalancı pozitif, yalancı negatif ve gerçek negatif hasta sayısı bulundu. Meta-analiz ile havuzlanmış sensitivite ve spesifisite hesaplandı. Verilerin analizi Meta-DiSc 1.4 yazılımı ile yapıldı.

**Bulgular:** Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA hastalarında serum GM için havuzlanmış sensitivite ve spesifisitesi sırasıyla, 0.5 eşik değeri için, %80 ve %78, 1.0 eşik değeri için %74 ve %96, 1.5 eşik değeri için %70 ve %96 olarak hesaplandı. BAL GM için havuzlanmış sensitivite ve spesifisitesi 0.5 eşik değeri için %78 ve %86, 1.0 eşik değeri için %76 ve %94 olarak hesaplandı. Tam kan/serum Aspergillus PCR için havuzlanmış sensitivite ve spesifisite, tek pozitif örnek için %72 ve %72, ardışık iki pozitif örnek için, %51 ve %92; BAL Aspergillus PCR için, %64 ve %90 olarak hesaplandı.

**Sonuç:** Üretici firma, serum ve BAL GM için eşik değeri 0.5 olarak kabul etse de; bu meta-analiz sonucunda 1.0 eşik değerinde serum ve BAL GM testlerinin tanısal doğruluğunun daha optimal olduğu düşünülmüştür. Serum GM ve BAL GM testlerinin İA tanısında ayırt etme gücü benzerdir. Aspergillus PCR testinin İA tanısında, tam kan/serum örneklerinde özellikle ardışık iki pozitif örnek için ve BAL örneklerinde ayırt etme gücü yüksektir. Ancak, sensitivitesi düşük olduğundan İA tarama testi olarak kullanımı uygun olmayacaktır. Aspergillus spesifik PCR, standardizasyonu tamamlandıktan sonra yüksek olasılıklı İA tanı kriteri olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** İnvaziv aspergillozis, galaktomannan, PCR, sensitivite, spesifisite, tanısal doğruluk

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 018

## AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ GEÇİREN HASTALARDA SERUM BAKIR, SERULOPLAZMİN VE A -1 ANTİTRİPSİN DÜZEYLERİ

MEHMET YAMAK

SBÜ HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ/ İSTANBUL

**Amaç:** Bu çalışmadaki amacımız Akut Miyokard İnfarktüsü(AMI) geçiren hastalarda serum bakır, seruloplazmin ve a -1 antitripsin düzeylerinin gösterdiği değişimleri incelemektir.

**Gereç Ve Yöntemler:** Çalışmaya koroner yoğun bakım ünitesine AMI tanısı ile yatan 30 (K:10, E:20) hasta ile kontrol grubu olarak 20 (K:10, E:10) kişi alındı.

Hastalardan infarktüsün 1.günü, 4.günü ve 7. günü kan örneği alındı ve serum bakır, seruloplazmin ile a -1 antitripsin düzeyleri ölçüldü. Kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:**Her üç parametre açısından varyans analizi ile dört grup arasında (kontrol, 1.gün, 4.gün,ve 7.gün) anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ ). Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında serum bakır düzeylerinde 4. ve 7.gün arasında, seruloplazmin düzeylerinde ise kontrol grubu ile 1.gün düzeyleri ve kontrol grubu ile 4.gün düzeyleri arasında anlamlı fark tayin edilmedi. Seruloplazmin düzeyleri ile ancak 7. günden sonra anlamlı fark olduğu görüldü ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Oligoelementler ve akut faz reaktanlarının koroner arter hastalığı gelişimine katkıda bulunabileceği, bununla ilgili daha geniş çaplı çalışmalar yapmak gerektiği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Akut Miyokard İnfarktüsü, Bakır, Seruloplazmin, a -1 antitripsin

S 020

## OBEZ HASTALARDA SERUM FERRİTİN DÜZEYİ İLE METABOLİK PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ

ZEMZE ÖZBEY, CEMİL İŞİK SÖNMEZ, DUYGU AYHAN BAŞER

1. DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI, ANKARA  
2. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI, ANKARA

**Amaç:** Bu çalışmada obezitenin serum ferritin seviyelerine etkisini ve artan serum ferritin düzeylerinin metabolik parametrelerle olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmaya obezite polikliniğine başvuran, dahil edilme kriterlerine uyan pre-obez ve obez 935 birey alındı. Çalışma retrospektif ve kesitsel bir çalışmadır. Veriler hasta dosyalarından ve veri tabanından elde edildi. Hastaların vücut kitle indeksi, sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar değerlerine bakıldı. Kadın ve erkekler ayrı ayrı değerlendirildi. Hastaları obezite gruplandırmasına göre dört gruba ayırdık ve ferritin obezite derecelendirmesi ile ilişkisi incelendi. Daha sonra ferritin ile tüm hastaların metabolik parametreleri arasındaki ilişki incelendi.

**Bulgular:** Çalışmanın %86,2'ini kadınlar oluşturuyordu. Ferritin ile vki arasında kadınlarda anlamlılık saptanmış ( $p<0,05$ ), erkeklerde saptanmamıştır. Yine kadınlarda ferritin obez grupları arasında anlamlılığı pozitif olup ( $p<0,05$ ), erkeklerde anlamlılık olmasa da grup 1a'dan grup 4a'ya doğru artış izlenmiştir. Kadınlarda ferritin ile APG, ürik asit, kreatinin, ALT, TK, LDL-K, TG arasında, erkeklerde ferritin ile ALT arasında anlamlılık izlenmiştir ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Obezite, günümüzde sebep olduğu morbiditeler açısından önemi daha da artmaktadır. Bu morbiditeler ile obezite arasındaki ilişkiyi saptamak, hem primer koruma açısından önem taşımakta hem de sekonder korumada tedavi yollarını bulmakta önem taşımaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ferritin obezite ve obezitenin sebep olduğu hastalıklarla arasında ilişki gösterilmiştir. Ancak kesin kanıtlar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, ferritin, metabolik parametreler, vücut kitle indeksi



### RATLARDA DÜŞÜK OSMOLAR VE ISO-OSMOLAR KONTRAST MADDELERİN BÖBREKLER ÜZERİNE ETKİSİNİN İDRAR NGAL VE KIM-1 DÜZELERİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

BERKAN ARMAĞAN<sup>1</sup>, KÜRŞAD ÖNEÇ<sup>2</sup>, İPEK IŞIK GÖNÜL<sup>3</sup>,  
ÖZGE TUĞÇE PAŞAOĞLU<sup>4</sup>, YASEMİN ERTEN<sup>2</sup>, ÜLVER DERİCİ<sup>2</sup>,  
HATİCE PAŞAOĞLU<sup>4</sup>, BÜLENT ÇELİK<sup>5</sup>, KADRIYE ALTOK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

<sup>2</sup>GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, NEFROLOJİ BİLİM DALI

<sup>3</sup>GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, PATOLOJİ BİLİM DALI

<sup>4</sup>GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİYOKİMYA BİLİM DALI

<sup>5</sup>GAZİ ÜNİVERSİTESİ BİYOİSTATİSTİK BİLİM DALI, ANKARA, TÜRKİYE

**Amaç:** Kontrast nefropati'ye (KN) bağlı akut böbrek hasarı (ABH) tanısız ve girişimsel işlemlerden sonra gelişebilen önemli bir yan etkidir. KN gelişmesi, hasta yaşı ve risk faktörleri dışında kullanılan kontrast maddenin (KM) osmolaritesi ve viskozitesine bağlı olabilir. Yüksek osmolar KM'ler KN açısından riskli iken, düşük osmolar (DOKM) ve iso-osmolar KM'lerin (İOKM) nefrolojik etkileri konusunda yeterli çalışma yoktur. Serum kreatinin (Cr) düzeyleri ABH tespitinde sık kullanılan ama duyarlılığı düşük ve geç yükselen bir belirteçtir. Bu yüzden serum Cr'i yerine nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1) gibi belirteçler günümüzde ABH erken tanısında kullanılmaktadır. Çalışmamızda DOKM ve İOKM'lerin renal güvenilirliğini ratlarda idrar NGAL ve KIM-1 düzeyleri ile araştırmayı amaçladık.

**Method:** Her grupta altışar adet olmak üzere toplam 18 adet Wistar albino rat üç gruba rastgele yöntemle dağıtıldı. Gruplar; Kontrol, DOKM, İOKM olarak adlandırıldı. Çalışma başında metabolik kafeste 24 saatlik idrar örnekleri toplandı ve böbrek fonksiyon testleri (BFT) için kuyruk veninden örnekler alındı ve ratlar susuz bırakıldılar. 48 saat dehidratasyon sonrası KN gelişimi için, 3 gruba sırasıyla Iopromide (DOKM), Iodixanol (İOKM) ve SF (Kontrol) 10 ml/kg dozunda iv olarak uygulandı. Çalışmanın 5. gününde tüm ratlara ötanazi uygulandı, BFT ve böbrek histolojisi için örnekler alındı. Patolojik olarak etkilenen parankim alanı yaygınlığı, sitoplazmik zedelenmenin izlendiği parankim alanının toplam kortikal alana oranının yüzdesi ve skor olarak (<%25: 1, %26-50:2, >%50:3), tübüler zedelenme şiddeti skor olarak (0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli) belirtildi. Tübüler zedelenme yüzde skoru ve şiddet skoru çarpılarak toksisite skoru hesaplandı.

**Sonuçlar:** Gruplar arasında serum Cr, Cr klirensi ve idrar miktarı bazal değerlerinde ve çalışmanın 1-5. günlerdeki mutlak değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bazal idrar NGAL ve KIM-1 düzeyleri de gruplar arasında benzerdi. İdrar NGAL ve KIM-1 düzeyleri ve mutlak değişimler Tablo 1'de gösterilmiştir. NGAL düzeyindeki mutlak değişim gruplar arasında benzerdi fakat 5. gün NGAL düzeyleri İOKM grubunda Kontrol grubuna göre daha yüksekti. KIM-1 5. gün düzeyleri ve mutlak değişimi, KM gruplarında Kontrol grubuna göre daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı (p=0.004) iken İOKM ve DOKM gruplarına benzerdi. Histopatolojik özellikler ve tübüler toksisite skorunun gruplar arası karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Histopatolojik lezyonlar KM gruplarında Kontrol grubuna göre daha belirgin bulundu. Ayrıca idrar belirteçlerinden farklı olarak İOKM grubundaki tübüler zedelenme yüzdesi ve toksisite skoru ise DOKM grubuna göre daha fazlaydı.

**Tartışma:** Bu çalışmada ratlarda DOKM'nin böbrek fonksiyonlarının korunması açısından İOKM'den daha güvenli olabileceği idrar belirteçleriyle ve histopatolojik olarak gösterilmiştir fakat bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 1.** İdrar NGAL ve KIM-1'in 1. ve 5. gün düzeyleri ve mutlak farkları

	Kontrol	DOKM	İOKM	p
<b>NGAL(ng/ml), Bazal</b>	5.48±1.57	5.37±1.20	5.68.±1.34	0.777
<b>NGAL(ng/ml), 5. gün</b>	6.48±1.57 <sup>a</sup>	7.47±1.89	9.73±2.26 <sup>a</sup>	<b>0.039</b>
<b>D NGAL(ng/ml)</b>	1.00±1.48	2.10±2.42	4.05±2.42	0.074
<b>KIM-1(pg/ml), Bazal</b>	4.43±1.29	4.67±1.79	4.25±1.34	0.947
<b>KIM-1(pg/ml), 5. gün</b>	6.45±0.81 <sup>a,b</sup>	12.43±3.46 <sup>a</sup>	13.95±3.93 <sup>b</sup>	<b>0.004</b>
<b>D KIM-1(pg/ml)</b>	1.92±1.38 <sup>a,b</sup>	7.77±4.76 <sup>a</sup>	9.70±3.69 <sup>b</sup>	<b>0.004</b>

DOKM:Düşük osmolar kontrast madde grubu, İOKM: İso-osmolar kontrast madde grubu,NGAL:Nötrofil Jelatinaz ilişkili lipokalin,KIM-1:Böbrek hasar molekülü-1, D: 1. Ve 5. Gün arasındaki değişim.

Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis H testi ile yapıldı. p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi. Aynı harfle işaretlenen gruplar arasındaki fark anlamlıdır.

**Tablo 2.** Tübüler toksiste skorlarının karşılaştırılması

	Kontrol	DOKM	İOKM	p
<b>Tübüler zedelenme şiddeti</b>	1.00±0 <sup>a</sup>	1.50±0.84	2.33±0.52 <sup>a</sup>	<b>0.005</b>
<b>Tübüler zedelenme yüzdesi</b>	0.15±0.06 <sup>a,b</sup>	0.32±0.12 <sup>a,c</sup>	0.75±0.08 <sup>b,c</sup>	<b>0.001</b>
<b>Toksiste skor</b>	1±0.00 <sup>a,b</sup>	2.8±1.94 <sup>a,c</sup>	7±1.55 <sup>b,c</sup>	<b>0.001</b>

DOKM:Düşük osmolar kontrast madde grubu, İOKM: İso-osmolar kontrast madde grubu.

Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis H testi ile yapıldı. p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi. Aynı harfle işaretlenen gruplar arasındaki fark anlamlıdır.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 022

## GERİATRİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA POTANSİYEL UYGUNSUZ İLAÇ KULLANIMI

KENAN EVREN ÖZTOP<sup>1</sup>, CEYHUN VARIM<sup>2</sup>, VOLKAN AYKAÇ<sup>3</sup>

1 SAKARYA KONAK HASTANESİ

2 SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ABD

3 BERLİN CHARITÉ TIP FAKÜLTESİ GERİATRİ ABD

**Amaç:** Geriatrik hemodiyaliz hastalarında uygunsuz ilaç kullanımına ilişkin komplikasyonlar sık görülmektedir. Yaşlılarda potansiyel olarak uygunsuz ilaçlar (PUI) uzman kurulları tarafından belirlenmekte ve çeşitli listelerle yayınlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, yaşlı Türk hemodiyaliz hastalarında PUI prevalansını belirlemek ve hasta özelliklerinin, PUI kullanımı açısından risk faktörü olarak ilişkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Sakarya ilindeki iki hemodiyaliz merkezinde tedavi gören 65 yaş ve üstü hastalar çalışmaya alındı. Tıbbi ve sosyodemografik bilgiler, hasta dosyalarından ve tıbbi kayıtlardan elde edildi. Hastaların son 6 ayda kullandığı ilaçlar, hasta dosyaları ve SGK-Online Medulla Sisteminden elde edildi. PUI'ler, Avrupa Birliği potansiyel olarak uygunsuz ilaç listesi (AB-PUI) kullanılarak tanımlandı.

**Bulgular:** Çalışmaya 118 yaşlı hemodiyaliz hastası (% 63.6 erkek,% 36.4 kadın, ortalama yaş 73.34 + 6.4 yıl) dahil edildi. Hastalarda PUI prevalansı, AB-PUI listesine göre % 77,4 idi. Tespit edilen en sık PUI'ler proton pompası inhibitörleri (% 68.4), steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (% 34,7), senna glikozitleri (% 17.7) idi (Tablo 1). Hastaneye yatış, kullanılan ilaç sayısı ve PUI kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (P <0,001) (Tablo 2).

**Sonuç:** Yaşlı Türk hemodiyaliz hastalarında PUI prevalansı yüksek saptandı. İstenmeyen ilaç etkileşimlerini ve olumsuz etkileri azaltmak için PUI'ler hakkında farkındalığı arttırmak, hastalarda yaşam kalitesini iyileşme ve sağlık masraflarında azalma sağlayabilir.

**Tablo 1:** Hasta Özellikleri

Özellikler	n	%
<b>Yaş (yıl)</b>		
65-69	43	36.5
70-74	32	27.1
75-79	23	19.5
≥ 80	20	16.9
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	75	63.6
Kadın	43	36.4
<b>Medeni Durum</b>		
Evlü	82	69.5
Bekar/Dul	36	30.5
<b>Yaşam Özellikleri</b>		
Yalnız	2	1.7
Eşiyle beraber	71	60.2
Çocuklarla beraber	45	38.1
<b>Eğitim (yıl)</b>		
0	27	22.9
1-5	67	56.7
6-9	15	12.8
>9	9	7.6

# SÖZEL BİLDİRİLER

Özellikler	n	%
<b>Primer Böbrek Hastalığı</b>		
Diyabet	29	24.6
Hipertansiyon	46	39
Polikistik böbrek hastalığı	6	5.1
Diğer	37	31.3
<b>Hemodiyaliz Süresi (ay)</b>		
1-3	34	28.8
4-12	52	44.1
13-36	24	20.4
>36	8	6.7
<b>Komorbidite</b>		
Hipertansiyon	88	74.6
Diyabet	43	36.4
Koroner arter hastalığı	37	31.4
Kalp yetmezliği	12	10.2
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	9	7.6
Serebro vasküler hastalık	20	16.9
Malignite	14	11.9
<b>Charlson Komorbidite İndeksi</b>		
0-5	46	39
6-7	61	51.7
8-9	11	9.3
<b>Düşme Öyküsü (son 6 ay)</b>		
Evet	41	34.7
Hayır	77	65.3
<b>Barthel İndeksi</b>		
0-20	4	3.4
21-61	16	13.6
62-90	41	34.7
91-100	57	48.3
<b>Mini Nütrisyonel Test</b>		
0-7	8	6.8
8-11	31	26.3
>11	79	66.9
<b>Kullanılan İlaç Sayısı</b>		
< 6	19	16.1
6-7	40	33.9
8-9	36	30.5
≥ 10	23	19.5
<b>Sık Kullanılan İlaçlar</b>		
Fosfor bağlayıcı	82	69
Proton pompa inhibitörü	72	61
Folik asit	60	50.8
Asetil salisilik asit	58	49.2
Furosemid	56	47.5
Beta bloker	48	40.7
<b>Hastane Başvurusu (son 6 ay)</b>		
0	14	11.9
1-3	58	49.2
4-5	36	30.5
>5	10	8.4

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 2.** PUİ Kullanımı ile İlişkili Faktörler

Faktör	Toplam		PUİ				
	n	%	Pozitif		Negatif		P
			n	%	n	%	
<b>Kullanılan İlaç Sayısı</b>							
< 6	19	16.1	10	52.6	9	47.4	0.000
6-7	40	33.9	39	97.5	1	2.5	
8-9	36	30.5	34	94.4	2	5.6	
≥ 10	23	19.5	22	95.6	1	4.4	
<b>Hastane Başvurusu (son 6 ay)</b>							
0	14	11.9	6	42.8	8	57.2	0.000
1-3	58	49.2	57	98.2	1	1.8	
4-5	36	30.5	32	88.8	4	11.2	
>5	10	8.4	10	100	-	-	
<b>Charlson Komorbidite İndeksi</b>							
0-5	46	39	38	97.5	8	2.5	0.152
6-7	61	51.7	56	91.8	5	8.2	
8-9	11	9.3	11	100	-	-	
<b>Düşme Öyküsü (son 6 ay)</b>							
Evet	41	34.7	38	92.6	3	7.4	0.271
Hayır	77	65.3	67	87	10	13	

S 024

## CAMOZANİTİNİB TEKA LÜTEİN KİSTİ (OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON) SEBEBİ OLABİLİR Mİ?

FATMA KETENCİ GENCER<sup>1</sup>, SONAY ÖZDEMİR<sup>2</sup>

1 GOP TAKSİM EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ  
2 GOP TAKSİM EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

**Giriş:** Teka lütein kistleri yüksek gonadotropin seviyeleri yada human koryonik gonadotropin hormonuna verilen aşırı cevabın sonucunda gelişen benin karakterli, geçici, hacim olarak oldukça büyük multikistik ovarian kistlerdir. Genellikle bilateraldirler ve gestasyonel trofoblastik hastalık, ovarian hiperstimülasyon sendromu, multiple gestasyon, fetal hidrops ve hatta normal gebelikte dahi görülebilirler. Benin karakterde olmaları sebebi ile stimülasyon kaynağı ortadan kalktığına bir kaç ay içerisinde kendiliğinden kaybolurlar.

Camozanitinib bir kinaz inhibitörüdür ve metastatik medüller tiroid kanserinde kullanılmasında endikedir. Yan etkileri arasında over üzerinde herhangi bir stimülasyona sebep olduğu hakkında prospektüs bilgisi yoktur.

**Vaka:** 36 yaşında kadın hasta ilk kez 6 yıl önce karında ele gelen kitle şikayeti ile başvuruyor ve sağ böbrekte 10cm lik kitle tespit ediliyor. Renal hücreli karsinom ön tanısı ile 2012 haziran ayında radikal nefrektomi uyguluyor. Eş zamanlı tiroid nodüller lezyondan alınan biopsi sonucunda papiller tiroid ca tanısı koyuluyor. Ağustos 2012 de total tiroidektomi yapılıyor. Mart 2013 de ise böbrek hücreli ca metastazı sebebi ile sunitinib malat tedavisi başlandı, nisan 2015 e kadar devam edildi. İlaç ile gerilemeyen sağ akciğer ve L3 vertebraya yönelik metazektomi ameliyatları yapılıyor. Ameliyat sonrası sol böbrek üstündeki metastaz sebebi ile 2 ay boyunca everolimus ve aksitinib tedavisi uygun hasta progresyon göstermesi sebebi ile temmuz 2016 da nivolumab adında bir çeşit immünoterapi başlanıyor. Eylül 2017 de augmantasyon amaçlı tedaviye yeniden sunitinib ekleniyor. Remisyona sokulamayan hastaya son olarak eylül 2018 de nivolumab yanında endikasyon dışı olarak camozanitinib ekleniyor. Camozanitinib tedavisinden 20 gün sonra çekilen tüm batın MR ında irregler duvar yapılı septasyonlar neoplastik kistik ovarian lezyon lehine değerlendirilmesi üzerine yapılan muayenesinde ise her iki over hiperstimüle olmuş over lehine multikistik olarak izlenmiştir ( resim 1) . Bu görüntü gebelerde adneksiyel kitle ayırıcı tanısına giren teka lütein kisti ile aynı morfolojik görüntüye sahipti fakat hastanın gebelik testi negatfti. Tümör markerları ve doppler akım bulguları benin karakterde olması sebebi ile hasta izleme alındı. Yaklaşık 1 ay sonra yeniden yapılan ultrasonografide her iki over hacminin azaldığı ve normal folliküler görünümünü geri kazandığının saptanması üzerine hasta her kadın gibi yıllık jinekolojik takiplere çağırılarak durumu hakkında bilgilendirildi ( resim 2).

**Sonuç:** Over kaynaklı kistlerin karakterinin tayini ameliyat kararı vermek için elzemdir ve bazı zamanlarda bu iş gerçekten zor olabilir hatta sadece tanı koymak için laparoskopi yöntemi ile over dokusundan biopsi almaya kadar varabilir. Antikanser tedavisinin halihazırda birçok yan etkisi ile başeden hastamızda genel tıbbi durumu bozabilecek yada negatf katkı sağlayacak ameliyat gibi bir tedavi yönteminin çok iyi düşünülüp, karar verilmesi gerekmektedir. Tümör markerların negatif olması ve görüntünün tipik teka lütein kistine benzerliğinden ötürü takibe alınan hastada, teka lütein kistin karakterine uygun bir şekilde spontane regrese olmuştur. Biz bu durumun yeni başlanan camozanitinib tedavisine sekonder geliştiğini düşünmekteyiz. Hastada gebe olmadığından, ve camozanitinibin 2012 den beri kullanılmakta olan yeni bir ilaç olduğu düşünülecek olursa, teka lütein kistin de camozanitinibin bilinmeyen geçici bir etkisi olduğu kanaatindeyiz.

S 025

## AMİLOİDOZU OLAN BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA ENFEKSİYON SIKLIĞI VE NEDENLERİ

SÜMEYYE ARZU AYDOĞAN<sup>1</sup>, DUYGU AYHAN BAŞER<sup>1</sup>,  
MUSTAFA CANKURTARAN<sup>2</sup>, ŞEREF RAHMİ YILMAZ<sup>3</sup>

1 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI, ANKARA

2 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, NEFROLOJİ BİLİM DALI, ANKARA

**Amaç:** Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) Hastalığı kontrol altına alınamadığı durumlarda, renal amiloidoza bağlı son dönem böbrek hastalığı gelişebilmektedir. AAA'ye bağlı renal amiloidoz orta doğu ve akdeniz ülkelerindeki hastalarda son dönem böbrek hastalığının yaygın bir nedenidir. Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığı olan hastalar için en ideal tedavi yöntemidir. Böbrek nakli olan hastalar immunsupresif tedavi aldıkları için bu hastalarda sık enfeksiyon görülmeyle beraber, bu hastaların klinik sonuçları son yıllarda önemli ölçüde düzelmiştir. Antimikrobiyal profilaktik rejimler, nakilden sonra tıbbi tedavinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiş ve erken fırsatçı enfeksiyonların görülme sıklığını önemli ölçüde azaltmakta etkili olmuştur. Enfeksiyonla ilişkili bir yıllık mortalite %5'in altına düşmüş olsa da bulaşıcı komplikasyonlar, nakilden sonra başarılı sonuçlara ciddi tehdit oluşturmaya devam etmektedir.

Amiloidozu olan nakil hastaları ile amiloidozu olmayan nakil hastalarını karşılaştıran yayınlar mevcut olsa da; enfeksiyon sıklığını ve enfeksiyon etiyolojilerini karşılaştıran yeterli sayıda yayına rastlanmamıştır. Bu çalışmadaki amacımız amiloidozu olan böbrek nakli hastaları ile diğer etiyolojik sebeplere bağlı böbrek nakli olan hastaların enfeksiyon sıklıkları ve enfeksiyon etken türlerini karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma bir üniversite hastanesi nefroloji polikliniğinde yapılmıştır. Çalışmamızda 1977-2018 tarihleri arasında Ailevi Akdeniz Ateşi nedeni ile böbrek nakli yapılan ve nakil sonrası süreçte Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen 50 hasta ile (amiloidoz grubu), yine bu tarihler arasında diğer nedenlere bağlı böbrek nakli yapılmış ve takip edilen 100 hastanın(kontrol grubu) enfeksiyon sıklıklarını, enfeksiyon etkenlerini ve enfeksiyon nedeni ile hastaneye yatış sıklıklarını karşılaştırdık.

**Bulgular:** Çalışmamızda enfeksiyon nedeni ile hastaneye yatış durumu ve yatış sıklıklarında amiloidoz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir üstünlük vardı (p:0.024), (p:0.023).

Amiloidoz grubunda, alt solunum yolu enfeksiyonu(ASYE) (p:0.034), BK Virüs Enfeksiyonu (p:0.014), peritonit (p:0.014), septik artrit (p:0.045) enfeksiyonlarının sıklığı kontrol grubuna göre anlamlıydı. Enfeksiyon etkenlerini analiz ettiğimizde; idrar kültüründe Enterobakter Aerogenes'in (p:0.045), balgam kültüründe, Streptococcus Pnumonia'nın (p:0.045), Candida Albicans'ın (p:0.00) ve kan kültüründe Staphylococcus Epidermidis'in (p:0.045) amiloidoz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir üstünlüğü vardı.

**Sonuç:** Amiloidoz gelişmiş hastalara, enfeksiyon gelişiminin önlenmesinde daha dikkatli olunduğu takdirde, güvenle böbrek nakli yapılabilir. Bununla birlikte amiloidozu olan böbrek nakli hastalarında enfeksiyon sıklığı ve etkenlerinin prospektif çalışmalar ile araştırılmasını önermekteyiz.

S 026

## İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI TANILI HASTALARDA EVRELERE GÖRE SERUM ÜRİK ASİT SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

HÜLYA OLGUN YAZAR<sup>1</sup>, TAMER YAZAR<sup>2</sup>

1 ORDU ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ, ORDU  
2 ORDU DEVLET HASTANESİ, ORDU

### ÖZET

**Amaç:** İdiyopatik Parkinson hastalığı (İPH) tanılı hastalarda hastalık evresine göre serum ürik asit (ÜA) seviyelerinin tespiti ile oksidatif stresin hastalık etiyojisindeki rolüne ve hastalık evresinin ilerlemesi üzerinde ki olası etkilerine yönelik veriler toplanması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışma, Modifiye Hoehn ve Yahr (H&Y) kriterlerine göre evrelere ayrılan 110 hasta ve hastalarla aynı yaş aralığında, dışlama kriterlerini karşılayan 110 gönüllü ile gerçekleştirilmiştir. Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda, 'Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası' tanı kriterlerine göre İPH tanısı konulan hastalara Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) ve H&Y ölçekleri uygulanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında 12-14 saat açlıktan sonra biyokimyasal çalışmalar için venöz kan örnekleri alınmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamızda, İPH grubunda serum albümin ve ÜA seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. ( $p<0.05$ ).

**Sonuçlar:** Çalışmamız, ÜA ve albüminin serum seviyelerindeki hastalık evrelerindeki ilerlemeye paralel olarak tespit edilen azalmanın İPH ile doğrudan ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir.

İPH gibi kronik, ilerleyici hastalıkların başlangıç evrelerinde tespiti ve önlemler alınabilmesi için, serum albümin ve ÜA seviyesi gibi kolay ulaşılabilir, az maliyetli parametrelerdeki değişikliklerin erken dönemde tespiti, İPH tanısı konulduktan sonra uygulanan tedavilerin hastalığı önleyici etkilerinin kısıtlılığı dikkate alındığında önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İdiyopatik Parkinson hastalığı, oksidatif stres, ürik asit

### Giriş

Parkinson Hastalığı, tremor, motor bulgular (rijidite, bradikinezi vb) ve bilişsel bozuklukların görüldüğü, ilerleyici, kronik nörodejeneratif bir hastalıktır [1-3]. Hastalık prevalans değerleri dünyada 80,6-187/100 000, Türkiye'de 111/100 000 olarak bildirilmiş olup yapılan çalışmalara göre değişiklik göstermekle birlikte parkinsonizmin insidansının 4,5-21/100 000 arasında değiştiği söylenebilir[2-4].

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH), yaşlılarda Alzheimer tipi demanstan sonra en sık görülen kronik nörodejeneratif hastalıktır. Nörodejeneratif hastalıkların temel özellikleri, santral sinir sisteminde hücre kaybıyla yıkıma neden olup bir veya daha çok fonksiyonel sistemi etkilemeleri ve genellikle ilerleyici seyir izlemeleridir. Primer olarak etkiledikleri MSS alanı dışında farklı sistemler üzerindeki etkilerinin bilinmesi, erken tanı ve tedavi için yol gösterici olacaktır [2,3,5].

Son yıllarda PH'nın etyolojisi ve patogenezine yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda hastalığı oluşturan mekanizmalar arasında en çok kabul gören 3 temel hipotez bulunmaktadır. Bunlar; oksidatif stres, inflamasyon ve mitokondrial disfonksiyondur. Ayrıca dopamin metabolizması kendi başına oksidatif



# SÖZEL BİLDİRİLER

stres üreten bir takım zincirlerin parçası olması nedeniyle dopaminerjik nöronların hücrel stresle duyarlı oldukları bildirilmektedir. Dolayısıyla hücrel stres yaratan etkenler (toksinler, serbest radikaller, vb.) dopaminerjik hücreleri apoptotik ölüme götürebilmektedir [2,3,6-8].

Ürik Asit (ÜA) pürin katabolizmasının son ürünüdür ve normal düzeylerde oksidatif strese karşı koruyucudur [9,10].

Yapılan çalışmaların sonucunda İPH ve ÜA değerleri arasında bir ilişki olduğu iddia edilmektedir. Bu çalışmalarda, İPH olanlarda, İPH olmayanlara göre serum ÜA değerlerinin daha düşük olduğu görülmüş ve buna göre yüksek ÜA seviyelerinin İPH' na karşı koruyucu etkisi olduğu hipotezi ileri sürülmüştür. ÜA endojen anti-oksidan olarak görev yaptığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur ve bu nedenle de yüksek ÜA değerlerinin nöroprotektif rolü olduğunu düşünülmektedir [11,12].

İPH tanılı hastalarda, oksidatif stresin erken evrelerde teşhis edilmesi ile motor ve bilişsel sorunların iyileştirilmesi için önlemler alınması ile hastalığın klinik sonuçlarının düzeltilmesine ve ilerlemesinin yavaşlatılmasına katkıda bulunmak mümkündür. İPH tanısı konulduktan sonra uygulanan tedavilerin hastalığı önleyici etkilerinin kısıtlılığı nedeniyle hastalığın erken tanınmasına yönelik verilerin tespit edilmesi önem arz etmektedir.

Bu çalışmada, İPH tanılı hastalarda hastalık evresine göre serum ÜA seviyelerinin tespiti ile etyolojide oksidatif stresin rolünü araştırmayı ve oksidatif stresin hastalık evresinin ilerlemesi üzerinde ki olası etkilerini tespit etmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

### Araştırmanın evren ve örneklemi

Retrospektif olarak yapılan çalışmamızın araştırma örneklemi, xxxx Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve xxxx Devlet Hastanesi nöroloji polikliniklerinde takip ve tedavi altında olan, 'Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası' tanı kriterlerine göre İPH tanısı konulan, BPHDÖ, Mini Mental Test (MMT), Gerik Depresyon Ölçeği (GDÖ) ve H&Y ölçekleri uygulanmış 110 hasta ve hastalarla aynı yaş aralığında, dışlama kriterlerini karşılayan sağlıklı 110 olgu ile oluşturulmuştur.

H&R evrelemesine göre evre 4 ve 5 İPH tanılılar başta olmak üzere, mobiliteyi ağır düzeyde etkileyecek hastalığı olanlar (yatağa bağımlılığa neden olacak derecede serebrovasküler olay, ileri kas hastalığı, kalça çıkığı, dekompanse kalp yetersizliği, sıvı yükü olan akut ve kronik böbrek yetersizliği vs), MMT skoru 25 puan altında, GDÖ skoru 10'un üstünde olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Kontrol grubu, İPH tanılı hastalarla aynı yaş aralığında, nörolojik muayeneleri normal, MMT skoru 24 puan üstünde, GDÖ skoru 11'in altında, dışlama kriterlerini karşılayan bireylerden oluşturulmuştur.

İPH ve kontrol gruplarında, ÜA düzeyinin artmasına ve azalmasına yol açabilen kronik hastalık varlığı, ÜA seviyesini etkileyen antihipertansif ilaçlar (losartan, diüretikler, vb.), kortikosteroid kullanımı ile alkol ve sigara kullanımı dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir.

### Veri toplama araçları

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylere ayrıntılı nörolojik muayene yapılmıştır. Demografik özellikleri yanısıra kronik hastalıkları, kullanmış olduğu medikal tedaviler, eğitim durumu, sigara/alkol kullanım öyküleri kaydedilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında MMT ve GDÖ uygulanmıştır. Ardından her hastaya BPHDÖ, H&Y uygulanarak İPH evreleri belirlenmiştir. Hastalıkla ilgili olarak, hastalık süresi, bilişsel ve motor fonksiyonlar (BPHDÖ), hastalık evrelemesi (H&R) değerlendirilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarında 12-14 saat açlıktan sonra biyokimyasal ve hemogram çalışmaları için venöz kan örnekleri alındı.

'Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası' tanı kriterlerine göre İdiyopatik Parkinson Hastalığı:

# SÖZEL BİLDİRİLER

Bradikinezi varlığına, rijidite, 4 ile 6 Hz arası istirahat tremoru, duruş ve dengeyi koruyan reflekslerin bozulması kriterlerinden birinin eşlik etmesi beklenir. Parkinsonizme yol açabilecek diğer hastalıkların dışlanması ve destekleyici kriterlerden (tek taraflı başlangıç, istirahat tremoru varlığı, ilerleyici olması, başlangıçta etkilenen tarafta süregelen asimetri, Levodopa tedavisine iyi yanıt, Levodopa tedavisinin ortaya çıkardığı diskinezi, Levodopa tedavisine 5 yıl veya daha fazla yanıt vermesi, klinik sürecin 10 yıl veya daha fazla olması) en az üçünün karşılanması gerekmektedir [2,3,13].

## **Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ):**

BPHDÖ Parkinson hastalarının duyu, düşünce, günlük yaşam ve tedavi komplikasyonlarının değerlendirildiği bir ölçektir. Toplam puandaki artış hastalığın ilerlemesi ile ilişkilidir [2,3,14].

## **Modifiye Hoehn ve Yahr Evrelemesi (H&Y):**

Parkinson Hastalığının evrelendirilmesinde kullanılan beş evreden oluşan bir ölçektir. Evre ilerledikçe hastalığın ilerlemiş safhada olduğu anlaşılır. Evre 0 hastalık belirtisinin olmadığını, evre 5 ise hastanın yatağa bağımlı olduğunu gösterir [2,3,14].

## **Standardize Mini Mental Test (Mental State Examination)-(MMT) :**

İlk kez Folstein ve arkadaşları tarafından yayınlanmış olup testin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Güngen ve ark. tarafından yapılmıştır. Test yönelim, kayıt, dikkat, hesaplama, hatırlama ve lisan başlıkları altında toplam 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir. [2,3,15-17].

## **Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ):**

Yesavage ve ark (1982) tarafından geliştirilmiş yaşlılara yönelik, 30 sorudan oluşan bir ölçektir. 11-13 puan 'olası depresyon', 14 ve üstü puan 'kesin depresyon' olarak kabul edilmektedir. [3,19,20].

## **Analiz Örneklerinin Toplanması ve Serum Eldesi:**

Analiz için alınan kan örnekleri hastanemize ayaktan başvuran hastalardan elde edilmiştir. Hastaların kanları yaklaşık 12 saatlik açlık sonrasında, sabah saat 08:00 ile 12:00 saatleri arasında alınmıştır. Serum eldesi için seperatörlü jelli tüpler, kan sayımı için potasyum-EDTA'lı tüpler kullanılmıştır. Uygun şartlarda laboratuvara ulaştırılan seperatörlü jelli tüpler, 20 dakika bekletildikten sonra 5000 devir/dakika'da 10 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrılmıştır.

Albumin, C-reaktif protein (CRP), ürik asit testleri laboratuvarlarımızda kullanılan Cobas 8000 serisi c702 modüler analizöründe spektrofotometrik olarak ölçüm yapan kapalı sistemde çalışılmıştır.

Kan sayımı (Hemogram), laboratuvarımızda kullanılan XN-1000 ile elde edilen sonuçlardan toplanmıştır. Bu cihaz tüm modlarda Floresans Akım Sitometrisi kullanarak ölçüm yapan kapalı sistem bir analizördür.

## **Araştırmanın Etik Yönü:**

xxxx Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve xxxx Devlet Hastanesi nöroloji polikliniklerinde takipli 'İdiyopatik Parkinson Hastalığı Tanılı Hastalarda Evrelere Göre Serum Ürik Asit Seviyelerinin Değerlendirilmesi' amacıyla çalışma yapılabilmesi için xxxx Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 2018/134 karar numarası ile onay alınmıştır.

## **İstatistik Analiz**

Veriler SPSS 25.0 paket programı ile değerlendirildi. Sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Sayısal değer karşılaştırmalarında ikili gruplarda Mann Whitney U ve t-testi, üçlü gruplarda Kruskal-Wallis Testi ve One-Way Anova testi kullanıldı. Korelasyon karşılaştırmalarında Spearman's Rho test kullanıldı. İstatistiksel önem düzeyi p<0.05 kabul edildi.

## **Bulgular:**

Çalışmamızda, kontrol grubunda toplam 110 sağlıklı birey vardı ve yaş ortalamaları 72,81±4,79 aralığında idi. Üre,

# SÖZEL BİLDİRİLER

kreatinin, albümin ve serum ÜA seviyeleri sırasıyla  $31,25\pm 4,38; 0,79\pm 0,09; 4,55\pm 0,28; 4,81\pm 0,68$  olarak bulundu. İPH grubunda toplam 110 hasta vardı ve yaş ortalamaları  $71,65\pm 7,26$  aralığında idi. Üre, kreatinin, albümin ve serum ÜA seviyeleri sırasıyla  $32,15\pm 5,15; 0,78\pm 0,09; 4,03\pm 0,30; 3,91\pm 0,48$  olarak bulundu. Kontrol ve İPH grubunda yaş, üre, kreatinin seviyeleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Serum albümin ve ÜA seviyeleri İPH grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ )(Tablo 1).

Çalışmada hastalık evrelerine göre yaş, hastalık süresi, BPHDÖ puanı, serum üre, kreatinin, albümin ve ÜA seviyeleri evreler arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. Hastalık evreleri ilerledikçe yaş, hastalık süresi, serum üre, kreatinin seviyeleri ve BPHDÖ puanının arttığı, serum albümin ve ÜA seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir. ( $P<0.05$ ). (Tablo 2).

Çalışmada İPH tanılı hastaların serum ÜA ve albümin düzeyleri ile hasta yaşı, hastalık süresi, hastalık evresi ve BPHDÖ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmıştır. Hasta yaşı, hastalık süresi, hastalık evresi (H&Y), BPHDÖ skorları ile serum ÜA ve albümin seviyeleri arasında negatif korelasyon gözlenmiştir ( $p<0.05$ ) Başka bir deyişle hasta yaşı, hastalık süresi, BPHDÖ skoru ve hastalık evresinde artışla birlikte serum ÜA ve albümin düzeyleri azalmaktadır (Tablo 3)

## Tartışma:

İPH, 60 yaş üstü nüfusun yaklaşık % 1-2'sini etkileyen ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalıktır. Substantia nigra pars compacta'daki progresif ve kronik dopaminerjik nöron kaybı ile karakterizedir [2,3,21]. İPH'de selektif dopamin nöronlarının kaybının etyopatogenezi hala belirsizdir. Ancak artan kanıtlar, oksidatif stresin İPH'de dopaminerjik nöronların dejenerasyonunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir [22,23]. Oksidatif stres ve dopaminerjik nöronal dejenerasyon arasındaki bağlantı, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP), rotenon dahil olmak üzere oksidatif strese neden olan toksinlere maruz kalan hayvanlarda PH' nin motor bulgularının gösterilmesi ile desteklenmiştir [24].

Günümüzde artan sayıda epidemiyolojik ve klinik çalışma, yüksek serum ÜA seviyelerinin, PH gelişme riskini azalttığı ve hastalık progresyonunu yavaşlattığı yönünde veriler sunmuştur [25,26]. Homosistein, ÜA, albümin ve bilirubin oksidatif stres ile bağlantılı laboratuvar parametreleri olarak tanımlanmaktadır ve düşük ÜA, albümin ve bilirubin düzeyleri birçok nörodejeneratif hastalık için risk faktörü olarak tanımlanmıştır [5,23,26-28]. Cipriani ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada PH ile serum ÜA seviyeleri arasında güçlü bir ilişki olduğu vurgulanmış ve PH riski ve prognozu açısından serum ÜA seviyesinin bir biyomarker olarak önemli bir gösterge olduğu belirtilmiştir [29]. Benzer bir çalışmada PH ile serum ÜA düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve azalmış ÜA düzeyinin hastalık şiddeti ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir [25,30]. Shen ve arkadaşları, PH hastalarında ÜA seviyelerini ölçen çalışmaları taradıkları meta-analiz çalışması ile İPH tanılılarda ÜA seviyelerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir [12]. Church ve arkadaşlarının bulguları da bu hipotezi desteklemiştir. Postmortem olarak Parkinson hastalarında kaudat nükleus ve substansiya nigrasında ÜA seviyeleri ölçülmüş ve nigrostriatal dopaminerjik nöronlarında normale göre ÜA seviyeleri daha düşük bulunmuştur [31]. Buna karşın, Ahlskog ve ark. ise PH, AH tanılılar ve sağlıklı kontrollerle yaptıkları çalışmada serum UA seviyeleri arasında gruplar arasında anlamlı fark olmadığını tespit etmişlerdir [32]. Wang ve ark. 96 PH tanılı ile 108 sağlıklı ile yaptıkları kesitsel çalışmada serum UA ve albümin düzeylerinin PH tanılılarda anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır [33]. Çalışmamızda, İPH grubunda serum albümin ve ÜA seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Verilerimizin literatür ile uyumlu olarak İPH' nda serum ÜA ve albümin seviyelerinin değerlendirildiği çoğu çalışma ile benzer olduğu görülmüştür.

Andreadou ve arkadaşlarının çalışmasında PH olanların ÜA seviyeleri ile hastalığın süresinin ve L-dopa tedavisi ihtiyacının arasında ters orantılı bir ilişki olduğu bulunmuştur [11]. Wen ve ark. 2017 tarihli toplam 4646 katılımcının (2379 PH hastası ve 2267 kontrol) olduğu 13 çalışmayı dahil ettikleri meta analizlerinde, serum ÜA düzeylerinin PH'de anlamlı olarak daha düşük olduğunu ve hastalık ilerledikçe seviyenin daha da azaldığını göstermişlerdir [34]. Schwarzchild ve arkadaşlarının PRECEPT çalışmasında da PH'nin progresyonu ile ÜA seviyesi arasında da

# SÖZEL BİLDİRİLER

ters orantılı bir ilişki bulunmuştur [35]. Sun ve arkadaşları PH'nın serumundaki ÜA seviyeleri ile hastalığın progresyonu arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Hastaları H&Y evrelemesine göre erken, orta ve son evre olarak 3 gruba ayırmışlar ve bizim çalışmamız verileri ile benzer olarak, artan hastalık evresi ile serum ÜA seviyelerinin düştüğünü saptamışlardır [36]. Benzer çalışmalarda PH tanılılarda serum albümin, bilirubin ve ÜA seviyelerinde hastalığın ilerlemesiyle anlamlı düşüklük tespit edilmiştir [27,28,33]. Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak, hastalık evrelerindeki artışa paralel İPH tanılı hastalarda yaş, hastalık süreleri ve BPHDÖ puanının arttığı, serum ÜA ve albümin seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca hasta yaşı, hastalık süresi ve hastalık evresinde artışla birlikte serum ÜA ve albümin düzeylerinde azalma, MMT skorunda ki artışla serum ÜA ve albümin düzeylerinde artış saptanmış olması da verilerimizi destekler niteliktedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, çalışmamız kapsamında hasta ve kontrol gruplarının, antropometrik (boy, kilo, bel, kalça, baldır ve önkol çevresi vs.), demografik ve beslenme özelliklerinin, eğitim durumlarının, düzenli egzersiz yapma yapmamalarının ve kullanılan ilaçların olası etkilerinin değerlendirilmemiş olmasıdır. Çalışmamızın kesitsel olma özelliği, değişkenler arasındaki herhangi bir nedensel ilişkiyi belirlememizi sınırlamaktadır. Ayrıca örneklem büyüklüğümüzün nispeten küçük olması diğer bir kısıtlılığımızdır. Bir diğer kısıtlılığımız bilirubin ve homosistein gibi oksidatif stres biyobelirteçlerinin çalışmamız kapsamında değerlendirilmemiş olmasıdır. Bu nedenle ileriye dönük İPH ve serum ÜA düzeyi ilişkisini değerlendiren daha kapsamlı ve geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Sonuçlar ve Öneriler :

Çalışmamız sonuçları, antioksidanların serum seviyelerindeki hastalık evrelerindeki ilerlemeye paralel olarak tespit edilen azalmanın ve oksidatif hasarın artmasının İPH ile doğrudan ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Bulgularımız, serum UA ve albümin düzeylerinin, PH'nin riskini ve ilerlemesini göstermek için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir

İPH gibi kronik, ilerleyici hastalıkların başlangıç evrelerinde tespiti ve önlemler alınabilmesi için, serum albümin ve ÜA seviyesi gibi kolay ulaşılabilir, az maliyetli parametrelerdeki değişikliklerin erken dönemde tespiti, İPH tanısı konulduktan sonra uygulanan tedavilerin hastalığı önleyici etkilerinin kısıtlılığı dikkate alındığında önem arz etmektedir.

## Kaynaklar:

1. Lökk J. Caregiver strain in Parkinson's disease and the impact of disease duration. Eur J Phys Rehabil Med 2008; 44: 39-45.
2. Olgun Yazar H, Yazar T, Yancar Demir E, Çankaya S, Enginyurt Ö. Assessment of Mental Health of Carers According to Patient Stage of Idiopathic Parkinson's Disease. Idegyogy Sz. 2018 May 30;71(5-06):205-212. doi: 10.18071/isz.71.0205.
3. Yazar T, Yazar HO, Zayimoğlu E, Çankaya S. Incidence of Sarcopenia and Dynapenia According to Stage in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease. Neurol Sci. August 2018, Volume 39, Issue 8, pp 1415-1421. DOI : 10.1007 / s10072-018-3439-6.
4. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. Eur J Neurol 1995; 2(suppl 1): 44-45.
5. Schirinzi T, Di Lazzaro G, Colona VL, Imbriani P, Alwardat M, Sancesario GM, et al. Assesment of serum uric acid as risk factor for tauopathies. J Neural Transm. 2017 Sep;124(9):1105-1108. doi: 10.1007/s00702-017-1743-6.
6. Pankratz N, Foroud T. Genetics of Parkinson Disease. NeuroRx. 2004 Apr; 1(2): 235-242. Doi: 10.1602/neurorx.1.2.235.
7. Gallagher DA, Schapira AH. Etiopathogenesis and treatment of Parkinson's disease. Curr Top Med Chem. 2009;9(10):860-8.
8. Jiang P, Dickson DW. Parkinson's disease: experimental models and reality. Acta Neuropathol. 2018 Jan;135(1):13-32. doi: 10.1007/s00401-017-1788-5.

# SÖZEL BİLDİRİLER

9. Cankurtaran M, Yesil Y, Kuyumcu ME, Ozturk ZA, Yavuz BB, Halil M, et al. (2013) Altered levels of homocysteine and serum natural antioxidants links oxidative damage to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 33(4): 1051–1058. doi: 10.3233/JAD-2012-121630.
10. El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res*:2017 Sep;8(5);487-493. doi: 10.1016/j.jare.2017.03.003.
11. Andreadou E, Nikolau C, Gournaras F, Rentzos M, Boufidou F, Tsoutsou A, et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: their relationship to treatment and disease duration. *Clin Neurol Neurosurg* 2009, 111(9):724–728. doi: 10.1016/j.clineuro.2009.06.012.
12. Shen L, Ji H. Low uric acid levels in patients with Parkinson's disease: evidence from meta-analysis. *BMJ Open* 2013; 3:e003620. Doi:10.1136/bmjopen-2013-003620.
13. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2008 Apr; 79(4): 368-76. doi: 10.1136/jnnp.2007.131045.
14. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord*.2002;17:867-876. DOI: 10.1002/mds.10248.
15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. *J Psychiat Research* 1975; 12:189-198.
16. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar Y, Engin F. Reliability and Validity of The Standardized Mini Mental State Examination in The Diagnosis of Mild Dementia in Turkish Population. *Turkish Journal of Psychiatry.* 2002; 13(4):273-281.
17. Yazar T, Yazar H.O, Demir E.Y, Özdemir F, Çankaya S, Enginyurt Ö. Assessment of the Mental Health of Carers According to the Stage of Patients with Diagnosis of Alzheimer-type Dementia. *Neurol Sci.* 2018 May;39(5):903-908. doi: 10.1007/s10072-018-3293-6.
18. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982-1983;17(1):37-49.
19. Ertan T, Eker E. Reliability, Validity and Factor Structure of the Geriatric Depression Scale in Turkish Elderly: Are there different factor structures for different cultures? *International Psychogeriatrics*, 12 (2), 163-172.
20. Sağduyu A (1997) The Geriatric Depression Scale: A Reliability and Validity Study in Comparison with Hamilton Rating Scale for Depression. *Turkish Journal of Psychiatry.* 1997; 8: 3-8.
21. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015; 386(9996): 896–912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
22. Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, Jackson-Lewis VR. Oxidative stress and Parkinson's disease. *Front Neuroanat.* 2015; 9: 91 doi: 10.3389/fnana.2015.00091.
23. Gökçe Çokal B, Yurtdas M, Keskin Guler S, Gunes HN, Atac Ucar C, Aytac B, et al. Serum glutathione peroxidase, xanthine oxidase, and superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in patients with Parkinson's disease. *Neurol. Sci.* 2017; 38, 425–431. 10.1007/s10072-016-2782-8.
24. Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2013; 3(4): 461–491. doi: 10.3233/JPD-130230.
25. Sakuta H, Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, Numao A, Fujita H, et al. Serum uric acid levels in Parkinson's disease and related disorders. *Brain Behav.* 2017 Jan ;7(1): e00598. doi: 10.1002/brb3.598.
26. Zhong LL, Song YQ, Tian XY, Cao H, Ju KJ. Level of uric acid and uric acid/creatinine ratios in correlation with stage of Parkinson disease. *Medicine.* 2018;97(26):e10967.
27. Huang X, Ng SY, Chia NS, Acharyya S, Setiawan F, Lu ZH, et al. Serum uric acid level and its association with motor subtypes and non-motor symptoms in early Parkinson's disease: PALS study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 May 17. pii: S1353-8020(18)30240-2.
28. Hemmati-Dinarvand M, Niknam M, Zununi Vahed S, Samadi N. Serum uric acid and albumin are affected by different variables in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2018 Aug 23. doi: 10.1007/s10072-018-3548-2.
29. Cipriani S, Chen X, Schwarzschild MA. Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis. *Biomark Med.* 2010;4(5): 701–12. doi: 10.2217/bmm.10.94.
30. Vieru E, Köksal A, Mutluay B, Dirican AC, Altunkaynak Y, Baybas S. The relation of serum uric acid levels with

# SÖZEL BİLDİRİLER

L-Dopa treatment and progression in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2016; 37(5):743-7. doi: 10.1007/s10072-015-2471-z.

31. Church WH, Ward VL. Uric acid is reduced in the substantia nigra in Parkinson's disease: effect on dopamine oxidation. *Brain Res Bull* 1994;33(4):419-25.
32. Ahlskog JE, Uitti RJ, Low PA, Tyce GM, Nickander KK, Petersen RC, Kokmen E. No evidence for systemic oxidant stress in Parkinson's or Alzheimer's disease. *Mov Disord.* 1995. 10(5): 566-573. Doi: 10.1002/mds.870100507.
33. Wang L, Hu W, Wang J, Fang F, Cheng G, Jiang Y, et al. Impact of serum uric acid, albumin and their interaction on Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2017 Feb;38(2):331-336. doi: 10.1007/ s10072-016-2738-z.
34. Wen M, Zhou B, Chen YH, Ma ZL, Gou Y, Zhang CL, et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12(3): e0173731. Doi: 10.1371/journal.pone.0173731.
35. Schwarzschild MA, Marek K, Eberly S, Oakes D, Shoulson I, Jennings D, et al; Parkinson Study Group PRECEPT Investigators. Serum urate and probability of dopaminergic deficit in early 'Parkinson disease'. *Mov Disord.* 2011 Aug 15;26(10):1864-8. doi: 10.1002/mds.23741.
36. Sun CC, Luo FF, Wei L, Lei M, Li GF, Liu ZL, et al. Association of serum uric acid levels with the progression of Parkinson's disease in Chinese patients. *Chin Med J (Engl).* 2012 Feb;125(4):583-7.

**Tablo 1.** Kontrol ve İPH gruplarının verileri

	Kontrol		İPH		p-values
	N	Ort.±SS	N	Ort.±SS	
Yaş	110	72,81±4,79	110	71,65±7,26	0,162
Üre(mg/dl)	110	31,25±4,38	110	32,15±5,15	0,128
Kreatinin(mg/dl)	110	0,79±0,09	110	0,78±0,09	0,532
Albümin(g/dl)	110	4,55±0,28	110	4,03±0,30	<0,001
Ürik Asit (mg/dl)	110	4,81±0,683	110	3,91±0,48	<0,001

İstatistiksel önem düzeyi p<0.05

Ort.±SS: Ortalama±Standart sapma

**Tablo 2:** İPH tanılıların evrelere göre verileri

	Evre 1		Evre 1.5		Evre 2		Evre 2.5		Evre 3		p-values
	N	Ort.±SS	N	Ort.±SS	N	Ort.±SS	N	Ort.±SS	N	Ort.±SS	
Yaş	20	68,52±3,72	24	70,49±3,22	21	73,3±3,04	23	75,37±3,41	22	76,03±13,83	<0,001
HS	20	2,1±0,79	24	3,65±0,92	21	5,7±0,85	23	6,87±1,07	22	9,6±1,79	<0,001
BPHDÖ	20	25,58±3,95	24	35,87±3,73	21	48,76±4,24	23	58,51±6,30	22	75,43±5,78	<0,001
Üre(mg/dl)	20	28,24±3,23	24	32,76±4,74	21	33,97±4,32	23	33,44±5,37	22	32,81±5,66	0,003
Kreatinin(mg/dl)	20	0,71±0,08	24	0,79±0,08	21	0,79±0,08	23	0,81±0,11	22	0,79±0,11	0,013
Albümin(g/dl)	20	4,32±0,19	24	4,15±0,19	21	4,08±0,12	23	3,91±0,25	22	3,74±0,28	<0,001
Ürik Asit (mg/dl)	20	4,19±0,49	24	4,07±0,42	21	3,93±0,30	23	3,84±0,54	22	3,57±0,39	<0,001

İstatistiksel önem düzeyi p<0.05, Ort.±SS: Ortalama±Standart sapma

HS: Hastalık süresi, BPHDÖ: Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

**Tablo 3:** İPH tanılıların verilerinin ÜA ve Albümin seviyesi korelasyonları

	Ürik Asit		Albümin	
	R	p-value	R	p-value
Yaş	-0.307	<0,001	-0.611	<0,001
BPHDÖ	-0.409	<0,001	-0.673	<0,001
Hastalık Süresi	-0.401	<0,001	-0.648	<0,001
H&Y	-0.412	<0,001	-0.714	<0,001

İstatistiksel önem düzeyi p<0.05

HS: Hastalık süresi, BPHDÖ: Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

H&Y: Modifiye Hoehn ve Yahr Evrelemesi

S 027

## İDİYOPATİK PARKİNSONHASTALIĞI TANILI HASTALARDA VÜCUT KOMPOZİSYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

TAMER YAZAR

ORDU DEVLET HASTANESİ, NÖROLOJİ, ORDU-TÜRKİYE

**Amaç:** Çalışmamızda, İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH) tanılı hastalarda vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi ile hastalığın merkezi sinir sistemi dışında ki olası etkilerinin tespiti ve hastalık yükünün azaltılmasına yönelik veriler toplanması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya, İPH tanısı konulan 99 (49 kadın, 50 erkek) hasta ve hastalarla aynı yaş aralığında 180 (103 kadın, 77 erkek) sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 279 birey dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında antropometrik ölçümler, biyoelektriksel impedans analizi (BİA), el sıkma kuvveti (ESK) ve 4 metre yürüme testi (4MYT) değerlendirilmiştir. Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda, 'Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası' tanı kriterlerine göre İPH tanısı konulan hastalara Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) ve Modifiye Hoehn ve Yahr (H&Y) ölçekleri uygulanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmada gruplara göre iskelet kas kitle indeksi (İKKİ), ESK ve 4MYT testi değerleri en düşük İPH grubundaki kadınlar ve erkeklerde tespit edilmiştir ( $p < 0.001$ ). İPH tanılı hastalarda ortak olarak hastalık evresinde ki artışa paralel hasta yaşının, hastalık süresinin ve BPHDÖ skorunun artış gösterdiği, kilo, vücut kitle indeksi, iskelet kas kitle indeksi, ESK, 4MYT değerlerinin düşüş gösterdiği, bel çevresi, kalça çevresi ve üst orta kol çevresi değerlerinin değişmediği tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ).

**Sonuçlar:** İPH gibi kronik, ilerleyici hastalıkların, merkezi sinir sistemi alanı dışında farklı sistemler (kas-iskelet sistemi gibi) üzerindeki etkilerinin bilinmesi erken tanı ve tedavi için yol gösterici olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** İdiyopatik Parkinson Hastalığı, Antropometrik Ölçümler, Biyoelektriksel İmpedans Analizi

S 028

## DIYABETİK HASTALARDA MEME PATOLOJİLERİNİN İNCELENMESİ

HATİCE BEYAZAL POLAT, TESLİME AYAZ

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI AB, RİZE

**Giriş:** Diabetes mellitus ve meme kanseri birçok ülkede insidansı artan kronik hastalıklardır [1,2]. Diyabetli kadınlar, diyabetsiz kadınlara kıyasla % 15-20 oranında daha fazla meme kanseri riskine sahiptir [6-9]. Ayrıca çalışmalar diyabetik kadınlarda meme kanseri, diyabetsiz kadınlara kıyasla sıklıkla ileri bir aşamada teşhis edildiğini göstermektedir. (13) Diyabetin kendisi, hipergliseminin fizyolojik etkileri veya tip 2 diyabet hastalarında yaygın olarak görülen insülin direncinin bir özelliği olan hiperinsülinemi nedeniyle meme kanseri prognozu üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabileceği bilinmektedir. Diyabet ve/veya insülin (analog) tedavisinin (IGF1 yolağı ile ilişkili), meme kanseri riskini arttırıp arttırmadığı, prognozu etkileyip etkilemediğini araştıran pek çok çalışma vardır.

Ayrıca diyabetik hastalarda sık kullanılan metforminin meme kanseri riskini azaltabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur.5

Biz çalışmamızda Tip 2 diyabetli kadınlarda görülen meme patolojilerini incelemeyi, mevcut patolojilerin diyabet regülasyonu ve kullanılan anti-diyabetik ajanlarla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Hastanemiz dahiliye polikliniklerinde takip edilen tip 2 diyabeti olup herhangi bir sebeple meme incelemesi yapılmış hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, kullandıkları tedavi ajanları, hemogloblin A1c (HbA1c) düzeyleri, meme USG bulguları, USG' de lezyon tespit edilen hastaların patolojik tanıları kaydedildi.

Elde edilen veriler uygun istatistik yöntemleri ile analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 179 Tip 2 diyabetli kadın alındı. Hastaların ortalama yaşı  $56,4 \pm 11,2$  (max:87, min:29) idi. Açlık kan şekeri (AKŞ) ortalaması  $156,1 \pm 78,4$  ve ortalama HbA1c seviyeleri  $7,6 \pm 1,8$  olarak bulundu.

Hastaların aldıkları tedaviler incelendiğinde, %63,7'si sadece metformin, %19,6'sı oral antidiyabetik kombinasyonu, %16,8'i insülin tedavisi aldıkları görüldü.

Hastaların USG sonuçları incelendiğinde %45,8'inde herhangi bir patoloji bulunmazken, % 11,7'sinde kitlesel lezyon, %42,5 inde çeşitli ultrasonografik bulgular saptandı. (Tablo 1)

Şüpheli lezyon saptanan ve biyopsi yapılan (%11.9) hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde, %7,5'inde invaziv duktal karsinom, %1,7'si benign lezyon tespit edilmiştir. Tablo 2

Hastaların yaşlarına göre patoloji sonuçları değerlendirildiğinde, malignite tanısı alan hastaların hepsinin 45-65 yaş arasında olduğu görüldü.

Hastaların HbA1c düzeylerine göre ultrasonografi sonuçları ve patolojik tanıları incelendiğinde aralarında anlamlı ilişki görülmedi. (Sırasıyla  $p=0.169$ ,  $p=0.530$ )

Hastaların kullandıkları antidiyabetik tedaviler ile ultrasonografi sonuçları ve patolojik tanıları incelendiğinde aralarında anlamlı yine ilişki görülmedi. (Sırasıyla  $p=0.369$ ,  $p=0.839$ )

**Sonuç:** Diyabetik kadınlarda meme kanseri riski diyabetik olmayanlara göre daha yüksektir.



# SÖZEL BİLDİRİLER

Bizim çalışmamızda 179 hastanın %7,5'inde malignite olduğunu gördük. Malignitenin diyabet regülasyonu ve tedavi rejimleri ile ilişkisini bulamadık. İlerleyen yıllarda yapılacak çalışmalar bizi bu konuda daha da aydınlatacaktır.

**Tablo 1.** Hastaların meme USG bulguları

USG Bulgusu	% (n:179)
Normal	45,8
Makrokalsifikasyon	17,3
Kitlesel lezyon	11,7
Basit kist	10,1
Lenfadenopati	8,4
Fibrokistik hastalık	4,5
Mikrokalsifikasyon	2,2

**Tablo 2.** Hastaların patoloji sonuçları

Patolojik sonuç	%(n:179)
Biyopsi yapılmadı	88,8
İnvaziv duktal karsinom	7,3
Benign patoloji	1,7
Duktal ektazi	1,1
Müsinöz kist adenom	0,6

S 029

## ZOR HIPOPARATİROİDİ VAKALARINDA TERİPARATİD KULLANIMI: İLK TÜRKİYE DENEYİMLERİ

MURAT DAĞDEVİREN

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KEÇİÖREN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ, ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Bu yazıda kliniğimizde iyatrojenik hipoparatiroidi(İHP) tanısı ile takip edilen ancak yüksek doz konvansiyonel tedaviler ile hedeflenen düzeyde kalsiyum-fosfor dengesi sağlanamayan dört hastada teriparatid tedavisinin sonuçları tartışılmıştır.

**Olgu 1:** Total tiroidektomi yapılan 59 yaşında bayan hastada post-operatif dönemde hipokalsemi gelişmesi üzerine hastaya kalsitriol ve kalsiyum replasman tedavileri başlandı. Günlük 1 mcg kalsitriol ve 5 gr. kalsiyum karbonat tedavilerine rağmen intravenöz kalsiyum replasmanı gerektiren, semptomatik, ciddi hipokalsemilerinin devam etmesi üzerine tedaviye teriparatid 20 mcg/gün eklendi. Tedavinin ilk dozundan itibaren kalsiyum düzeyleri yükselmeye başladı. 3. aydan itibaren kalsitriol ve kalsiyum replasman ihtiyacı azaldı. Teriparatid tedavisine 15 ay devam edildi. Bu sürede hiç semptomatik hipokalsemi ve hiperkalsiüri gelişmedi. Tedavi kesildikten sonra hastanın kalsitriol ve kalsiyum replasman ihtiyaçları artmakla birlikte kalsiyum, fosfor ve 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyleri hedef değerlerde seyretti.

**Olgu 2:** 12 yıl önce total tiroidektomi sonrasında kalıcı hipoparatiroidi gelişen 49 yaşında bayan hastanın 0,5 mcg kalsitriol ve 5.7 gr. kalsiyum karbonat replasman tedavilerine rağmen kontrol altına alınamayan hipokalsemileri mevcuttu (kalsiyum:6.6 mg/dl, fosfor:7.1 mg/dl). Bunun üzerine tedaviye teriparatid 20 mcg/gün eklendi. Tedaviye 15 ay devam edildi. Bu dönemde hiç semptomatik hipokalsemi olmadı ve 24 saatlik idrar kalsiyumu <300 mg/gün olarak seyretti. Teriparatid tedavisi kesildikten sonraki 4 aylık takipte de hiç semptomatik, ciddi hipokalsemi olmadı.

**Olgu 3:** İHP nedeniyle 24 yıldır takipli 61 yaşında bayan hastanın kalsitriol ve kalsiyum replasman tedavilerine rağmen kontrol altına alınamayan hipokalsemileri ve ciddi hiperfosfatemisi mevcuttu. 7200 mg sevelamer, 9 gr kalsiyum ve 0,5 mcg kalsitriol tedavisi altında tetani gelişmesi üzerine tedaviye teriparatid 20 mcg/gün eklendi. Teriparatid sonrasında hastada kalsiyum ve fosfor dengesi sağlandı. İkinci aydan itibaren kalsiyum ve sevelamer dozları azaltılmaya başlandı. Hasta tedavinin altıncı ayında semptomsuz olarak takip edilmektedir.

**Olgu 4:** 1 yıl önce yapılan total tiroidektomi sonrası İHP gelişen 56 yaşında kadın hastanın günlük 12 g. Kalsiyum karbonat ve 1 mcg kalsitriol replasmanına rağmen ciddi, semptomatik hipokalsemisi mevcuttu. Son 3 ayda hipokalsemi nedeniyle 8 kez acil servis başvurusu ve 5 kez hastaneye yatışı mevcuttu. Tedaviye 20 mcg/gün teriparatid eklendi. Son başvuruda kalsiyum: 6.8 mg/dl olması üzerine tedaviye teriparatid 20 mcg/gün eklendi. 1 hafta sonraki kalsiyum düzeyi 7.4 mg/dl olarak saptandı.

**Tartışma:** Konvansiyonel tedavi altında tekrarlayan ciddi hipokalsemileri olan dört iyatrojenik hipoparatiroidili hastada, mevcut tedavilerine eklenen günde tek doz teriparatid tedavi rejimi ile tekrarlayan ciddi hipokalsemiler, hiperkalsiüri ve hiperfosfatemi kontrol altına alındı. Bu dönemde herhangi bir önemli advers etkileşim görülmedi.

S 030

## RAMAZAN ORUCU TUTAN HİPOTİROİDİ HASTALARINDA LEVOTİROKSİN DOZU DEĞİŞTİRİLMELİ MİDİR?

ARZU OR KOCA, MURAT DAĞDEVİREN, MUSTAFA ALTAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KEÇİÖREN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ, ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**Amaç:** Ramazan ayında tüm dünyadaki müslümanların önemli bir kısmı şafak vakti öncesinden (sahur) gün batımına (iftar) kadar 1 ay boyunca aç kalarak ibadet etmektedir. Bu nedenle hipotiroidi tanılı oruç tutan hastalar, levotiroksin (LT4) dozlarını sabah açlık dışındaki zamanlarda almaktadır. Çalışmamızın amacı; oruç tutan hipotiroidi hastalarında Ramazan ayı öncesi ve sonrası bakılan tiroid fonksiyon testlerini karşılaştırmak ve böylece Ramazan ayında LT4 kullanım rejimindeki değişikliğin tiroid fonksiyonları üzerinde etkisi olup olmadığını tespit etmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 18-65 yaş arası, Ramazan ayında oruç tutmuş, en az 6 aydır LT4 doz değişim ihtiyacı olmamış ve en az 20 gün düzenli oruç tutan 100 hipotiroidi hastası dahil edildi. Hastaların Ramazan ayı öncesi son bir ay içindeki tiroid fonksiyonları ve Ramazan ayı sonrası 1 ay içindeki tiroid fonksiyonları kaydedilmiştir. Bilinen malign hastalığı olanlar, gebe olup oruç tutanlar, Ramazan ayı boyunca orucu düzensiz tutanlar, LT4 alım zamanı günden güne farklılık gösterenler, LT4 emilimini bozan ilaç kullananlar, LT4 preperatıyla aynı anda başka ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

**Bulgular:** Hastaların %93'ü kadın %7'si ise erkekti. Yaş ortalaması  $45.38 \pm 11.24$ ; ortalama LT4 dozu  $85.41 \pm 38.33$  µg/gün idi. Hastaların %10'unun ilaçlarını iftar zamanı, %90'ının ise sahurda aldığı saptandı. Hastaların Ramazan ayı öncesi ve sonrası bakılan TSH değerleri arasında anlamlı farklılık vardı (sırasıyla; 2.1mIU/L, 2.8mIU/L) ( $p < 0.01$ ). Serbest T4 (sT4) değerleri ise benzerdi (sırasıyla; 1.1ng/dL, 1.11ng/dL) ( $p > 0.05$ ). Hastalar Ramazan ayında ilaç alım zamanlarına göre değerlendirildiğinde; hem sahurda hem de iftarda ilaçlarını alanlarda TSH düzeyindeki artış benzerdi ( $p > 0.05$ ). Korelasyon analizinde, günlük alınan ilaç dozu ile Ramazan ayı sonrası serum TSH değerleri arasında negatif yönlü bir ilişki saptandı ( $r = -0.257, p$ ). Günlük alınan ilaç dozu ile Ramazan ayı sonrası sT4 değerleri arasında ise pozitif yönlü bir korelasyon bulundu ( $r = 0.438, p < 0.001$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız, Türkiye'de oruç tutan hipotiroidi hastalarında Ramazan ayının tiroid fonksiyon testleri üzerine etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda, oruç tutan hipotiroidi hastalarda Ramazan sonrasında sT4 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını ancak TSH düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığını tespit ettik. Bu artış özellikle TSH hedef değerlerinin daha dar aralıkta olduğu gebelik gibi özel hasta popülasyonlarında ve TSH düzeylerinin hedef üst değerlere daha yakın seyrettiği hasta gruplarında klinik önemlilik oluşturabilir. Bu nedenle, oruç tutmak isteyen hipotiroidi hastalarında Ramazan öncesi LT4 dozunda küçük bir artış yaparak tedbir almak uygun olabilir. Ancak; LT4 doz artırımının hangi hastalarda ve hangi miktarda olacağı ve bu dozun hangi vakitte alınmasının daha uygun olacağına dair daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 032

## PNÖMONİ TEDAVİSİNDE DOĞRULAR YANLIŞLAR

OĞUZ ABDULLAH UYAROĞLU

DR. HULUSİ ALATAŞ ELMADAĞ DEVLET HASTANESİ

**Giriş:** Pnömoniler, oluştukları yere ve hasta özelliklerine göre 3 ana grupta incelenirler. Toplum kökenli, Hastane kökenli ve Bağışıklığı baskılanmış hastalardaki pnömoniler olarak sınıflandırılan her grubun klinik yaklaşım ve tedavi planları farklılık göstermektedir.

**Amaç:** Bu sunumda Toplum kökenli pnömoniye (TKP) klinik yaklaşım, tanı ve tedavi yöntemlerine pratik yaklaşımların anlatılması hedeflenmiştir.

**Sunum:** Bilinen bir immün yetmezliği olmayan kişinin toplumdan kazandığı pnömoni toplum kökenli pnömoni (TKP) olarak tanımlanmaktadır.TKP; klinik tablo, olası etkenler ve empirik tedavi yaklaşımı açısından Tipik ve Atipik Pnömoni olarak iki farklı kategoride değerlendirilir.Semptom ve fizik muayene bulgularının varlığında -eğer mümkünse- çekilen akciğer grafilerinde infiltratların gözlenmesi tanı için yeterlidir. Bunu, sorumlu mikroorganizmanın belirlenmesi aşaması izler; ancak çoğu zaman etkeni saptamak mümkün olamadığından empirik tedaviye esas olmak üzere olası etkenleri doğru tahmin etmek gerekir. Bunun için hastanın klinik tablosunun (tipik-atipik ayrımı), akciğer grafisi bulgularının (lober konsolidasyon), hastada var olan risk faktörlerinin ve eğer yapılabiliyorsa balgamın Gram boyamasının sonuçlarının dikkate alınması gereklidir.Tablo-1’de TKP olgularının 4 gruba nasıl kategorize edildiği ve her grup/alt grup hastada başlangıç tedavisi için önerilen antibiyotikler görülmektedir.

**Sonuç:** Toplumda Kökenli Pnömoniler (TKP), tüm dünyada hekim başvurularının, tedavi giderlerinin, iş-okul günü kayıplarının ve ölümlerin önemli bir kısmından sorumludur.TKP, gerek birinci, gerekse ikinci ve üçüncü basamakta görev yapan; erişkin veya pediatrik yaş grubuna hizmet veren tüm hekimlerin, günlük hekimlik pratikleri sırasında sık karşılaştıkları bir halk sağlığı sorunudur.İlk başvurduğu hekim tarafından, pnömonili bir hastaya doğru tanı konulup, erken tedaviye başlanması prognostik öneme sahiptir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 1.** TKP'de Etkenlerin Gruplara Göre Dağılımı Ve Önerilen Başlangıç Tedavisi

Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Risk ve ağırlık faktörü yok	<b>Risk faktörü var, ağırlık faktörü yok</b>	Ağırlık faktörü var a) Risk faktörü yok b) Risk faktörü var	<b>Yoğun bakım ölçütleri var</b> a) <i>Pseudomonas</i> riski yok b) <i>Pseudomonas</i> riski var
<b>Etkenler</b> <i>S.pneumoniae</i> <i>M.pneumoniae</i> <i>C.pneumoniae</i> (tek başına veya mikst infeksiyon şeklinde) <i>H.influenzae</i> Viruslar Diğerleri	<b>Etkenler</b> <i>S.pneumoniae</i> <i>M.pneumoniae</i> <i>C.pneumoniae</i> Mikst infeksiyon <i>H.influenzae</i> Enterik Gram- negatifler Viruslar Diğerleri	<b>Etkenler</b> <b>GRUP IIIa:</b> <i>S.pneumoniae</i> , <i>M.pneumoniae</i> <i>C.pneumoniae</i> , Mikst infeksiyon, <i>H.influenzae</i> , <i>Legionella</i> sp., Viruslar <b>GRUP IIIb:</b> <i>S.pneumoniae</i> (PDSP* dahil) <i>H.influenzae</i> , <i>M.pneumoniae</i> <i>C.pneumoniae</i> , Mikst infeksiyon, Enterik Gram-negatifler, Anaeroplara, Viruslar, <i>Legionella</i> spp. Diğerleri, <i>S.aureus</i>	<b>Etkenler</b> <b>GRUP IVa:</b> <i>S.pneumoniae</i> (PDSP* dahil), <i>Legionella</i> spp., <i>H.influenzae</i> , Enterik Gram-negatifler, <i>S.aureus</i> , <i>M.pneumoniae</i> , Viruslar, Diğerleri <b>GRUP IVb:</b> <i>P.aeruginosa</i> + Grup A' daki patojenler, ( <i>S.pneumoniae</i> : PDSP* dahil, <i>Legionella</i> spp. <i>H.influenzae</i> , enterik-Gram negatifler, <i>S.aureus</i> , <i>M.pneumoniae</i> , solunumsal viruslar, diğerleri)
<b>AYAKTAN TEDAVİ *</b>	<b>POLİKLİNİKTE TEDAVİ</b>	<b>KLİNİKTE TEDAVİ</b>	<b>YOĞUN BAKIMDA TEDAVİ‡</b>
<b>Empirik tedavi</b> Penisilin (amoksisilin, prokain penisilin) ya da Makrolid veya Doksisisiklin	<b>Empirik tedavi</b> 2. kuşak sefalosporin veya beta- laktamaz inhibitörlü aminopenisilin ± Makrolid veya Doksisisiklin	<b>Empirik tedavi</b> <b>GRUP IIIa</b> Makrolid veya penisilin ¥ <b>GRUP IIIb</b> 2. veya 3. kuşak anti- <i>Pseudomonas</i> olmayan sefalosporin veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid veya Doksisisiklin ya da Tek başına yeni fluorokinolon ⊕	<b>Empirik tedavi</b> <b>GRUP IVa</b> 3. kuşak anti- <i>Pseudomonas</i> olmayan sefalosporin veya beta- laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid ya da Tek başına yeni fluorokinolon <b>GRUP IVb</b> Anti- <i>Pseudomonas</i> beta-laktam + Siprofloksasin, ofloksasin veya aminoglikozid + Makrolid †

PDSP : Penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*

Mikst infeksiyon (bakteri+bakteri/atipik patojen )

\* 3 günlük antibiyotik tedavisine rağmen ateşin düşmemesi halinde, hastaneye sevk edilmelidir

¥ Tedavinin oral ya da İV olarak seçilmesine ilişkin karar için metne bakınız.

⊕ Pnömonoklara etkili kinolonlar, penisilin dirençli pnömokoksik pnömoni riskini artıran faktörlerin varlığında; önerilen antibiyotiklerin etkisiz kaldığı veya bunlara karşı allerji varlığında uygulanmalıdır

† Kinolon kullanılan hastalarda makrolide gerek yoktur.

‡ Yoğun bakım biriminde tüm ilaçlar parenteral uygulanmalıdır

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 033

## MİDE VE KOLON KANSERLİ HASTALARDA AMELİYAT ÖNCESİ VE SONRASI DÖNEMDE BESİN DESTEK TEDAVİSİNE GLUTAMİN EKLENMESİNİN YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

BERRİN PAPİLA KUNDAKTEPE

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI, İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

**Amaç:** Çalışmamızda diyabetes mellitus ve hipotiroidi-hipertiroidi gibi metabolizma hastalığı olmayan, uzak metastazı olmayan mide ve kolon kanserli hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası dönemde besin destek tedavisine oral glutamin eklenmesinin yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. L-Glutamin kaslar için son derece gerekli bir aminoasittir ve kasların aminoasit gereksinimini karşılamaktadır. Antikatabolik ve antienflamatuvar etkisi vardır. Glutamin insan vücudunda bulunan serbest ve nonesansiyel bir aminoasittir. Serbest aminoasit havuzunun %60'ını oluşturur. İskelet dokusundan viseral dokulara nitrojen transportunun büyük kısmı glutamin tarafından gerçekleştirilir. Sepsisli hastalarda yaşam süresi intraselüler glutamin konsantrasyonu ile ilişkilidir. Apoptozisi regüle eder. Lenfosit, fibroblast ve eritrosit gibi hızlı bölünen hücrelerin primer yakıtıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Mide ve kolon kanseri tanısı almış olan 96 hastanın dosyası incelendi. Diyabetes mellitus ve hipotiroidi-hipertiroidi olan 46 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 50 hasta Grup A ve Grup B şeklinde ikiye ayrıldı. Grup A'daki hastalara (15 erkek ve 10 kadın hasta), ameliyat öncesi 5 gün ve ameliyat sonrası 10 gün sadece sıvı ve elektrolit takviyesi verildi. Grup B'deki hastalara (15 erkek ve 10 kadın hasta) ameliyat öncesi 5 gün sıvı ve elektrolit takviyesine ek olarak 20 gram/gün oral glutamin takviyesi verildi. Ameliyat sonrası 3. Günde oral alım başlamasıyla beraber 10. Güne kadar 20 gram/ gün glutamin takviyesine devam edildi. Hastalarda yorgunluk ve iştahsızlık derecesi hafiften kuvvetliye doğru (+), (++) , (+++) olarak değerlendirildi. Her iki grupta elde edilen değerler Fisher'in kesin olasılık testi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Grup A ile grup B kıyaslandığında grup A'da 2 kişide hiç yorgunluk görülmezken, grup B'de (glutamin takviyesi alan grup) 14 kişide yorgunluk görülmemiştir. Grup A'da 5 kişide ve grup B'de 4 kişide (+) yorgunluk, grup A'da 8 kişide ve grup B'de 5 kişide (++) yorgunluk, grup A'da 10 kişide ve grup B'de 2 kişide (+++) yorgunluk saptanmıştır. A ve B grubu yorgunluk açısından kıyaslandığında  $p < 0,001$  ileri derecede anlamlı bulunmuştur (Tablo 1). Grup A ile grup B kıyaslandığında grup A'da 2 kişide hiç iştahsızlık görülmezken, grup B'de (glutamin takviyesi alan grup) 14 kişide iştahsızlık görülmemiştir. Grup A'da 6 kişide ve grup B'de 5 kişide (+) iştahsızlık, grup A'da 8 kişide ve grup B'de 4 kişide (++) iştahsızlık, grup A'da 9 kişide ve grup B'de 2 kişide (+++) iştahsızlık saptanmıştır. A ve B grubu iştahsızlık açısından kıyaslandığında  $p < 0,001$  ileri derecede anlamlı bulunmuştur (Tablo 2).

**Sonuç:** Çalışmamızda mide ve kolon kanserli hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası dönemde besin desteği olarak oral glutamin verilmesinin yorgunluk ve iştahsızlık gibi yan etkileri ortadan kaldırarak hastaların yaşam kalitesini olumlu şekilde etkilediğini saptadık.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 1.** Grupların Yorgunluk Açısından Karşılaştırılması

Yorgunluk Derecesi	Grup A	Grup B
(+)	5	4
(++)	8	5
(+++)	10	2
Yorgunluk yok (-)	2	14
Toplam	25	25

**Tablo 2.** Grupların İştahsızlık Açısından Karşılaştırılması

p<0,001

İştahsızlık	Grup A	Grup B
(+)	6	5
(++)	8	4
(+++)	9	2
İştahsızlık yok (-)	2	14
Total	25	25

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 034

## GAZİOSMANPAŞA TAKSİM E.A.H AŞI POLİKLİNİĞİNDE AŞILANAN HASTALARIN, AŞILANMA ENDİKASYONLARI VE YÖNLENDİRİLDİKLERİ UZMANLIK BRANŞLARI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

SONAY ÖZDEMİR

GAZİOSMANPASA TAKSİM E.A.H AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

**Giriş:** Altta Yatan Kronik Hastalığı Olan Bireyler ve 65 yaş üstü bireylere Pnömonok Aşılması yapılmalıdır. Konjuge pnömonok aşısı (KPA) ve polisakkarit pnömonok (PPA23) aşısı olmak üzere iki tipi vardır.

**Tablo 1.** Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)'e Göre Pnömonok Hastalıkları Yönünden Risk Grupları

İmmün Sistemi Zayıflamış Kişiler	Anatomik/Fonksiyonel Aspleni Olanlar
Konjenital ya da edinsel immün yetmezlik B ya da T lenfosit yetmezliği Kompleman eksikliği Fagositer bozukluk*	Orak hücre hastalığı ve diğer hemoglobinopatiler Konjenital ya da edinsel aspleni Splenic disfonksiyon Splenektomi
HIV enfeksiyonu Kronik böbrek yetmezliği Nefrotik sendrom Lösemi Lenfoma Hodgkin hastalığı Jeneralize malignite Multipl myelom Solid organ transplantı İyatrojenik immünoşüpresyon Uzun süreli sistemik steroid tedavisi Radyoterapi	<b>İmmünokompetan Kişiler</b> ≥65 yaş erişkinler BOS kaçağı Koklea implantı Kronik kalp hastalığı† Konjestif kalp yetmezliği Kardiyomyopatiler Kronik akciğer hastalığı KOAHA Astım Kronik karaciğer hastalığı Siroz Alkolizm Diabetes mellitus Tütün kullanımı

\*Kronik granümatöz hastalık hariç; †Hipertansiyon hariç. HIV: "Human immunodeficiency virus", BOS: Beyin-omurilik sıvısı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Önce KPA13 ve sonra PPA23'ün uygulanması önerilen durumlar taralı olarak, yalnız PPA23 uygulanması önerilen durumlar ise taranmamış olarak gösterilmiştir.

**Amaç:** Gop-Taksim E.A.H Aşı polikliniğinde aşılanan hastaların hangi endikasyonlarında aşılandığı ve aşılama için hangi uzmanlık dallarının hasta sevk ettiğinin saptanması.

**Gereç ve Yöntem:** Gop-Taksim E.A.H. Aşı polikliniğinin 2019 yılı ilk 6 ayı içinde başvuran toplam 200, KPA veya PPA23 aşısı yapılan hasta çalışmaya dâhil edildi. Polikliniğe başvuran tüm 65 yaş üstü hastaların ek bir hastalığı mevcut olduğundan, aşılama kriteri olarak 65 yaş üstü endikasyonu ayrı bir kriter olarak değil diğer gruplar içinde incelendi. Hasta dosyaları repostiktif olarak tarandı. Sonuçlar araştırma formuna kaydedildi. Tanımlayıcı istatistik yapıldı.

**Bulgular:** Yasları 17 ile 92 arasında değişen ortalama yaşı 59,3 olan 113'ü kadın (%56,5), 87'si erkek (%43,5) 200 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 74'ünün (%37,5) 65 yaş üstü olduğu saptandı. Bu hastaların aşılanma endikasyonları incelendiğinde 78'i diyabet(%39) ile en sık pnömonok aşısı yapılan grup olduğu saptandı. Bunu 2.sı-



# SÖZEL BİLDİRİLER

rada 56 hasta(%28) ile immunsuprese ilaç kullanan hasta gurubunun takip ettiği saptandı. Diğerleri ise 3.sıra 39 hasta (%19.5) kronik akciğer hastalıkları, 4.sıradA 19 hasta (%9.5) kronik kalp hastalıkları, 5.sırada 5 hasta(%2.5) aspleni, 2 hasta (%1) böbrek hastalığı ve 1 hasta(%0.5) ile hemotolojik malignensi hastalarının gurubu olduğu saptandı. Pnömokok aşılması için en fazla Dâhiliye yan dallarının 57 hasta(%28.5) ve bu yan dallar içinde en fazla romatolojinin hasta yönlendirdiği saptandı. Bunu sırasıyla 2.sırada 47 hasta(%23.5) aile hekimliği, 36 hasta (%18.9) Genel Dâhiliye, 35 hasta (%17.5) Göğüs Hastalıkları 20 hasta (%10) Kardioloji, 5 hasta(%2.5) diğer branşların takip ettiği saptandı.

**Tartışma ve Sonuç:** Bu çalışma bize en fazla diyabet endikasyonuyla aşılama yapıldığını ve en fazla aşılamanın Dâhiliye yan dalları ve bunlar içinde de Romatoloji uzmanlık dalının aşılama yaptırdığını göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Aşılama, Pnömokok, Hastalık

S 035

## THE EFFECTIVENESS OF FIRST-LINE THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS

H. SABIHA TÜRE

IZMIR KATIP CELEBI UNIVERSTY, MEDICAL SCHOOL, NEUROLOGY DEPARTMENT

**Objective:** Multiple sclerosis (MS) is a common cause of disability in young adults. Irreversible axonal damage occurs even in the early stages of the disease. All approved therapies are mainly immunomodulator and there is increasing evidence that they are more effective in the early stages of the disease before axonal loss starts. Effective treatment includes efficacy, safety, tolerability, compliance and patient satisfaction. In this study, we aimed to evaluate the above-mentioned efficacy parameters of first-line therapies used for MS treatment.

**Materials and Methods:** A total of 513 patients who were diagnosed as Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) according to McDonald's criteria between 2001-2018 in our MS outpatient clinic were reviewed retrospectively. Those taking immunosuppressive drugs (such as azathioprine, mycophenolate mophetil, cyclophosphamide, mitoxantrone or methotrexate) and other disease modifying drugs (such as natalizumab, fingolimod or alemtuzumab) approved for RRMS were excluded from the study. Therefore 465 patients' data were analyzed.

**Results:** The mean age of our patients was 38.68 (SD  $\pm$  10.75) and 309 patients (66.5%) were female. The mean duration of the disease was 9.43 ( $\pm$  7.01) (range 1-48). Of 465, 81 (17.4%) patients had comorbid diseases. Type II oligoclonal bands were detected in 215 (46.2%) of 298 CSF examinations. IgG index  $>$  0.7 was found in 226 patients (46.8%). In this study, first used therapies are included as follows; interferon (IF) in 310 (66.7%) patients, glatiramer acetate (GA), 111 (23.9%) patients, first-line oral therapy (FLOT-teriflunomide and dimethylfumarate): 44 (9.5%) patients. While 133 (42.9%) patients continued their treatment in the IF group, 65 (58.6%) patients in the GA group and 42 (95.5%) patients in the FLOT group continued their treatment with the same agent. The persistence rate with the same drug was the highest in the FLOT group. The rate of treatment change was highest in the IF group (51.1%). Clinical ineffectiveness (relapses and / or disability) was observed in 89 patients (19.1%). 65 (21.0%) of these patients were treated with IF, 23 (20.7%) with GA, and 1 (2.3%) with FLOT ( $p = 0.011$ ). Ineffectiveness rate was significantly lower in the FLOT group. 86 (18.5%) patients underwent to treatment change due to increased radiological activity. 63 (73.3%) patients with increased radiological activity were in IF group, 22 (19.8%) patients with GA group and 1 (2.3%) patient with FLOT group ( $p = 0.014$ ). The treatment was changed in 38 (8.2%) patients due to non-compliance. Twenty-four (7.7%) of these patients were in the IF group, 12 (10.8%) were in the GA group, and 2 (4.5%) were in the FLOT group ( $p = 0.391$ ). Side effects were observed in 109 (3.4%) patients: 92 (29.7%) IF group; 14 (12.6%) GA group; 3 (6.8%) FLOT group ( $p < 0.001$ ). The presence of side effects was significantly lower in the FLOT group.

**Conclusion:** In our study, patient compliance was higher and side effect rate was lower in the FLOT group. Moreover, clinical efficacy rate and continuation of treatment without any change were found to be higher in the FLOT group.

S 036

## ORAL BİSFOSFONAT TEDAVİSİNE YANITSIZ KEMİĞİN PAGET HASTALIĞINDA ZOLENDRONİK ASİTİN ETKİNLİĞİ

AYŞE İYİYAPICI ÜNÜBOL<sup>1</sup>, MUSTAFA ÜNÜBOL<sup>2</sup>, ZEHRA ERDEMİR<sup>2</sup>,  
GÜLNUR TAŞÇI BOZBAŞ<sup>3</sup>, GÜLCAN GÜRER<sup>3</sup>, ENGİN GÜNEY<sup>2</sup>

1 KUŞADASI GÖZDE HASTANESİ FİZİK TEDAVİ KLİNİĞİ, AYDIN

2 ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAK. ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HAST. BD. AYDIN

3 ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAK. FTR. AD. AYDIN

**Giriş:** Kemikğin Paget hastalığı, lokal olarak artmış kemik döngüsü ve organize olamamış kemik dokusu ile karakterize, kronik iyi huylu bir hastalıktır. Tek bir kemik (monostotik) veya çok sayıda kemik (poliostotik) etkilenebilir. Tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçlar bisfosfonatlardır. Bu grup ilaçlar, yüksek kemik döngüsü olan yerlerde yoğunlaşır ve kemik döngüsünü baskılar. Bu bildiriye, kemikğin Paget hastalığı nedeniyle oral bisfosfonat tedavisi almasına rağmen remisyonda olmayan olgularda intravenöz (iv) zolendronik asit uygulanmasının etkinliği vakalar üzerinden tartışılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2010- Ağustos 2019 yılları arasında Kemikğin Paget Hastalığı tanısı nedeniyle izlenen, oral bisfosfonat tedavisi alıp, en az 6 ay içinde serum Alkalen fosfataz (ALP) düzeyi normale dönmeyen ve iv zolendronik asit 5 mg tedavisi alan 8 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların Paget hastalığı özellikleri, bugüne kadar aldıkları tedavileri, başlangıç ve tedavi sonrası ALP düzeyleri ve remisyon durumları dosya bilgilerinden kaydedildi.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı  $67.38 \pm 12.46$  idi. Ortalama hastalık süresi  $8.5 \pm 3.2$  yıldır. 3 hasta erkek, 5 hasta kadındır. Hastaların 6'sı alendronat, 1'i risedronat, 1'i de her iki ajanı da kullanmıştı. Hastaların ortalama oral bisfosfonat tedavi kullanma süresi  $2.88 \pm 2.48$  yıldır. Oral bisfosfonat tedavi sonrası ALP düzeyleri normale dönmeyen 8 hastanın 7'sinde hastalık poliostotik iken sadece 1 hasta monostotikti. 8 hastanın 6'sında (%75) iv zolendronik asit 5 mg uygulamasından sonra ilk 3 ay içinde serum ALP düzeyleri normal aralığa gerilemiş ve tekrar ALP'de yükselme olmamıştı. ALP düzeyi normale dönmeyen 2 hastadan biri 2 yıl boyunca toplam 3 kez, diğeri 5 yıl boyunca toplam 5 kez iv zolendronik asit tedavisi almıştı. Bu hastalardan biri 37 yaşında erkek hasta olup tanı süresi 9 yıl, diğeri hasta 72 yaşında kadın olup tanı süresi 12 yıl idi. Her iki hasta da poliostotik Paget idi. Remisyona giren 6 hastadan 5 tanesinin tek doz iv zolendronik asit tedavi sonrası ALP düzeyi normale dönmüş. 1 hastanın ise 1 yıl sonra 2. dozdan sonra ALP düzeyi normale dönmüştü.

**Sonuç:** Kemikğin Paget hastalığı tedavisinde, zoledronik asit, pamidronat, alendronat ve risedronat gibi bisfosfonatlar tedavinin temelini oluşturur (1). Oral bisfosfonatlar da kemikğin Paget hastalığı tedavisinde yıllarca kullanılmış olup kullanılabilir. Oral bisfosfonatlar, zoledronik asit ile karşılaştırıldığında daha az etkili olabilmektedir. Kontrendikasyonları olmayan hastalarda tek doz iv. 5 mg'lık zoledronik asit tercih edilen tedavi olarak önerilmektedir (2). Vaka serimizde oral bisfosfonat tedavi almasına karşın serum ALP düzeyi normale dönmeyen hastaların büyük çoğunluğunun poliostotik olduğu saptanmıştır. Oral bisfosfonata yanıt vermeyen hastaların %75'i iv zolendronik asit ile remisyona girmiştir. Biz bu bulgularla, kemikğin Paget hastalığı tedavisinde iv zolendronik asitin etkin tedavi olduğunu, birinci sırada kullanılması gerektiğini ve oral bisfosfonat kullanıp remisyona girmeyen hastalarda vakit kaybetmeden iv zolendronik asit tedavisine geçilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

### KAYNAKLAR:

1. Kravets I. Paget's Disease of Bone: Diagnosis and Treatment. Am J Med. 2018;131:1298-1303
2. Muschitz C, et al. Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone : A clinical practice guideline. Wien Med Wochenschr. 2017;167:18-24

S 037

## POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA SİNBİYOTİK KULLANIMININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

ERSEN KARAKILIÇ<sup>1</sup>, KADİRCAN KARATOPRAK<sup>2</sup>

1 ÇANAKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI, ÇANAKKALE, DR. ÖĞRETİM ÜYESİ

2 ÇANAKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, ÇANAKKALE

**Amaç:** Polikistik over sendromu(PKOS) olan kadınlarda probiyotik ya da sinbiyotik takviyesinin tedavide etkili olabileceğini ortaya koyan bulgular mevcuttur. Sinbiyotiklerin özellikle insülin direnci üzerine etkisi yoluyla PKOS semptom ve bulgularını iyileştirebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, mevcut insan klinik çalışmalarından elde edilen veriler yetersizdir ve bu takviyelerin herhangi bir etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Bu çalışmada sinbiyotik kullanımının PKOS'lu hastalar üzerine olan etkilerini retrospektif olarak araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada, androjen fazlalığı ve PKOS derneği kriterlerine göre PKOS tanısı konmuş olan nisan 2018 ve nisan 2019 tarihleri arasında 3 ay süre sinbiyotik takviyesi alan hastalar retrospektif olarak incelendi. Sinbiyotik olarak ,11 cins toplam 5 milyar probiyotik mikroorganizma ve 500 mg inülin içeren bağırsakta çözünen kapsül günde 2 defa kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Sinbiyotik aldığı süre içerisinde oral kontraseptif tedavi veya antibiyotik tedavisi alanlar veya sinbiyotik takviyesini düzensiz alanlar ile kontrole gelmeyenler çalışmadan dışlandı. Sonuç olarak bu şartları sağlayan 7 PCOS hastasının tedavi öncesi ve tedavi sonrası sonuçları değerlendirildi.

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 20 bilgisayar yazılımı kullanılarak yapıldı. Sinbitotik kullanım öncesi ve sonrası sonuçların değerlendirilmesinde wilcoxon testi kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 7 PCOS hastasının ortalama yaşları  $23,1 \pm 5,7$ 'ydi. Sinbiyotik takviyesi sonrası glukoz, insülin, Homa-IR, LDL kolesterol, Trigliserit, HDL kolesterol, total kolesterol, DHEAS, beyaz küre ve nötrofil/lenfosit oranı değerlerinde azalma görüldü. Ancak sadece beyaz küre değerinde azalma istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tedavi sonrası Anti-müllerian hormon(AMH), total testosteron, kilo, vücut kitle indeksi ve CRP değerlerinde istatistiksel anlamlı olmayan artış izlendi. (Tablo-1)

**Sonuç:** Sinbiyotik kullanan PKOS hastalarının özellikle metabolik parametrelerinde istatistiksel anlamlı değere ulaşmayan iyileşme eğilimi gözlemlendi. İnflamasyon göstergelerinden sayılabilecek beyaz küre sayısında anlamlı azalma izlenirken, CRP ve Nötrofil/lenfosit oranında belirgin değişim izlenmedi. Androjen düzeylerinde ve AMH değeri üzerinde de olumlu bir etki gözlenmedi.

# SÖZEL BİLDİRİLER

P 038

## SPONDİLOARTRİTLERDE ETANERCEPT DENEYİMİ: HUR-BİO GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

EMRE BİLGİN<sup>1</sup>, ESRA BİLGİN<sup>2</sup>, LEVENT KILIÇ<sup>1</sup>, UMUT KALYONCU<sup>1</sup>

1 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ROMATOLOJİ BİLİM DALI  
2 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI,

**Giriş/Amaç:** Ülkemizde, son iki dekatta spondiloartritlerin (SpA) tedavisinde 5 farklı anti-tümör nekrozis faktör (TNF) antikorunu (sırasıyla infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab) onaylanmıştır. Etanersept (ETA) ülkemizde ruhsat alan ikinci ilaç olup, 10 yıldan fazla bir süredir klinik pratiğimizde yer almaktadır. Bu çalışmamızda ETA kullanan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin uzun dönem, gerçek yaşam verileri analiz edilmiştir.

**Metod:** Hacettepe Üniversitesi Romatoloji Biyolojik veritabanı (HUR-BİO) 2005'ten itibaren tek merkezli, prospektif, biyolojik tedavi alan spondiloartrit hastalarının kaydedildiği bir veritabanıdır. 30 Ağustos 2018 tarihi itibariyle tedavi sürecinin herhangi bir döneminde etanersept kullanan hastaların demografik ve klinik özellikleri, etanersept öncesi ve sonrası laboratuvar özellikleri analiz edildi.

**Sonuçlar:** Toplam 2491 SpA hastası kaydedilmiş olup 984 (%39.5) hasta tedavi sürecinin herhangi bir döneminde etanersept kullanmıştır. Ortalama yaş 41.2 ( $\pm$ 12.4) iken hastaların %45.4'ü kadın idi. Bu 984 hastanın %67'si biyolojik-naif iken %33'ü ise biyolojik-dirençli idi. Medyan takip süresi 39 (1-171) ay olup 5 yıl ve üzerinde takip süresi olan hasta sayısı 362 (%36.7), 10 yıl ve üzerinde takip süresi olan hasta sayısı 74 (%7.5) idi. En az 1 kontrolü olan 962 hastanın klinik özellikleri, etanersept öncesi ve sonrası laboratuvar-hastalık aktivitesi değerlendirmeleri Tablo-1'de verilmiştir. Hastaların klinik ve hastalık aktivite belirteçlerinde anlamlı düzelme gözlenmiştir. İlaç değişimi nedenlerine bakıldığında en sık sebep primer etkisizlik olarak tespit edilmiştir.

**Tartışma:** Etanersept, ülkemizde SpA tedavisinde ilk onaylanan anti-TNF ajanlardan olup, %36 hastada 5 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır. SpA hastalarının klinik ve hastalık aktivite belirteçlerinde anlamlı düzelme sağlamaktadır.

### En Az 1 Kontrolü Olan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri (n=962)

Yaş . yıl ort. (SD)	41.1 (12.3)		
Hastalık süresi. yıl ort. (SD)	10.7 (7.7)		
Cinsiyet (% kadın)	45.6		
HLA-B27 + (%)	46		
Etanersept takip süresi, ay, median (min-max)	40 (1-171)		
Biyolojik Naive %	67		
	Öncesi	Son kontrol	p
Sedimentasyon (mm/saat) ort. (SD)	27 (23)	17.2 (16)	<b>0.001</b>
C-RP (mg/dl) ort. (SD)	2.9 (5)	1.2 (1.9)	<b>0.002</b>
Hassas eklem sayısı med (min-max)	2 (0-12)	0 (0-6)	<b>0.003</b>
Şiş eklem sayısı med (min-max)	1 (0-9)	0 (0-4)	<b>0.001</b>
PGA VAS ( 0-100 mm) ort. (SD)	60 (18)	40 (25)	<b>&lt;0.001</b>
Ağrı VAS ( 0-100 mm) ort. (SD)	65 (20)	40 (29)	<b>&lt;0.001</b>
BASDAi ort. (SD)	5.9 (2)	3.7 (2.6)	<b>&lt;0.001</b>
BASFi ort. (SD)	4.7 (2.5)	3.2 (2.1)	<b>0.001</b>

485 hastada HLA-B27 bakılmıştır. Verileri olan hastalar üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

# SÖZEL BİLDİRİLER

P 039

## THE EVALUATION OF PRETREATMENT AND POSTTREATMENT NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO OF PATIENTS WHO HAS UNDERGONE PARATHORMONE TREATMENT

ÖZGEN CELER

FATİH SULTAN MEHMET EDUCATION AND RESEARCH HOSPITAL, ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM DISORDERS, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES, ISTANBUL

Teriparatide, an anabolic agent used in the treatment of postmenopausal osteoporosis, can induce effects similar to primary hyperparathyroidism. Previous studies concerning the relationship of inflammatory markers with hyperparathyroidism have yielded in consistent results. In the recent years, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is used as an inflammatory marker. Our aim in the current study is to evaluate the neutrophil-lymphocyte ratio of teriparatide treatment.

**Materials and methods:** This was a single-centre, single-arm, 6-month prospective study. Twenty postmenopausal women over 65 years old with a lumbar spine or femoral neck T-score of  $-3.5$  or lower and having at least two compression fractures in thoracic or lumbar spine were studied. Low-dose intermittent teriparatide ( $20 \mu\text{g/day}$ ) was supplemented with calcium carbonate (1000 mg elemental calcium) and 880 IU cholecalciferol for 6 months. The bone mineral densitometry and neutrophil-lymphocyte ratios were analysed.

**Results:** Demographic characteristics of patients are in Table 1.

The pretreatment and posttreatment NLR results of the patients were summarised in Table 1.

	Pretreatment	Posttreatment 6.months	p
Age	72,7 $\pm$ 5,1		
L1-L4	4,27 $\pm$ 0,7		
Femur neck	3,3 $\pm$ 1,2		
QCT L1-4	4,72 $\pm$ 1,2		
QCT Femur neck	2,68 $\pm$ 1,1		
NLR	2,04 $\pm$ 0.88	2,04 $\pm$ 0,75	0,231

**Conclusion:** There were no significant changes in the neutrophil-lymphocyte ratio in the pretreatment and post-treatment period. The neutrophil-lymphocyte ratio was reported as 0,78-3,53 in young adults in a previous study. The neutrophil-lymphocyte ratio was found similar in our study with that.

S 040

## AKROMEGALİ VE PRİMER HİPERPARATİROİDİ BİRLİKTELİĞİ: ÜÇ OLGU SUNUMU, OLASI MEKANİZMALAR VE KLİNİK SEYİR

ÇAĞLAR KESKİN<sup>1</sup>, ESRA NUR ADEMOĞLU DİLEKÇİ<sup>1</sup>, MÜJGAN GÜRLER<sup>2</sup>

1. ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

2. ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Giriş:** Primer hiperparatiroidi yüksek parathormon düzeyleri ile ilişkili olarak gastrointestinal sistem, kemik ve böbreklerden dolaşım sistemine aşırı kalsiyum girişi ve hiperkalsemi ile karakterize bir hastalıktır. Parathormon barsak ve böbrekte 1-25 dihidroksivitamin-D üretimini artırarak kalsiyum düzeylerini yükseltmektedir (Shah R. ve ark. 2012). Büyüme hormonunun da renal tübüllerde 25 hidroksi vitamin D' nin 1-25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D'ye dönüşümünü aktive ettiği bilinmektedir. Primer hiperparatiroidi akromegali birlikteliği ile ilgili literatürde az sayıda veri bulunmaktadır. Akromegali -primer hiperparatiroidi birlikteliği sıklıkla multiple endokrin neoplazi tip 1 sendromunda (MEN-1) görülebilmektedir (Ueda M. ve ark 2005). Burada akromegali ve primer hiperparatiroidi birlikteliği olan ve MEN 1 mutasyon taraması negatif sonuçlanmış üç farklı olgunun klinik özellikleri değerlendirilmiştir.

**Olgu 1:** 66 yaşında kadın 3 yıl önce hipofiz makroadenomu tanısı ile başka bir merkezde opere oldu. Patolojisi GH sekrete eden hipofiz adenomu ile uyumlu bulundu. Postoperatif 3. yılında remisyonda takip edilen hastanın rutin laboratuvar incelemelerinde hiperkalsemi hipofosfatemi ve hiperparatiroidi tespit edildi (Ca: 11,1 mg/dl Düzeltilmiş Ca: 10,5 mg/dl P:2,8 mg/dl PTH: 197 ng/L). Paratiroid adenomuna yönelik boyun USG'de tiroid sol inferior bölgede 6x8 mm paratiroid adenomu ile uyumlu görünüm izlendi. Paratiroid sintigrafisinde de aynı bölgede tutulum görüldü. Hastaya minimal invaziv paratiroid cerrahisi uygulandı. Patolojisi paratiroid adenomu ile uyumlu değerlendirildi. Postoperatif erken dönemde kalsiyum değerlerinde (8.5 mg/dl) ve parathormon ( 50 ng/L) düzeylerinde anlamlı gerileme gözleendi. MEN 1 mutasyon analizi negatif sonuçlandı. Takiplerinde kalsiyum metabolizması ile ilgili ek problem yaşanmadı.

**Olgu 2:** 58 yaşında kadın 2 yıl önce ellerde ayaklarda büyüme baş ağrısı yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Hastanın ilk muayenesinde akrall büyüme ve yüz hastalarında kabalaşma tespit edildi. Laboratuvar incelemelerinde IGF-1 düzeyi 511 ( >97 percentil) ve oral glukoz tolerans testi ile GH supresyonu olmadı. Hipofiz MR'da sol kavernöz sinusu dolduran karotid arteri 360 derece çevreleyen 20x22 mm makroadenom tespit edildi. Bu bulgularla hasta akromegali kabul edilerek T/S hipofiz cerrahisi uygulandı. Patolojisi GH sekrete eden pituiter adenom ile uyumluydu. Postoperatif kontrollerinde remisyon sağlanamadı ve somatosotatin analogları ile 2. basamak tedavi başlandı (oktreotid-20 mg/ay) mevcut tedavi ile hastalık kontrol altında seyretti. Post operatif 2. yılında rutin incelemelerinde KMD ölçümlerinde L1-4 T skoru: - 3,3 saptanması üzerine yapılan laboratuvar incelemelerinde parathormon düzeyi: 269 ng/L düzeltilmiş kalsiyum değeri: 10,6 mg/dl , Fosfor: 2,9 mg/dl 25- hidroksi vitamin D: 10 µg/L bulundu. Boyun USG 'de tiroid sağ inferior posteriorda 14x17x21 mm paratiroid adenomu ile uyumlu ekopenik lezyon izlendi. MEN 1 mutasyon analizi negatif sonuçlandı. Hastaya primer hiperparatiroidiye yönelik minimal invaziv paratiroid cerrahisi planlandı hasta kaynaklı nedenlerle henüz cerrahisi yapılamadı.

**Olgu 3:** 47 yaşında kadın hastaya 10 yıl önce hipofiz makroadenomu ve akromegali tanıları ile başka bir merkezde T/S hipofiz cerrahisi uygulandı. Patolojisi GH sekrete eden adenom ile uyumlu bulundu. Postoperatif remisyon sağlanamayan olguda somatostatin analogları ile ikinci basamak medikal tedavi ile hastalık kontrolü sağlandı ( lanreotid 90 mg ile hastalık kontrol altında). Hipofiz cerrahisinden 5 yıl sonra primer hiperparatiroidi nedeni ile minimal invaziv paratiroid cerrahisi uygulandı. Postoperatif rekürren hiperparatiroidi görülmedi. MEN 1 mutasyon analizi negatif sonuçlandı. Postoperatif dönemde parathormon ve kalsiyum düzeyleri normal aralıkta seyretti.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tartışma:** Akromegali hiperkalsemi birlikteliği nadir görülen bir klinik antitedir. Etyopatogenezinde birçok faktör rol alsa da en kabul görenleri; MEN 1 sendromunun komponenti olarak görülen paratiroid patolojileri (1), büyüme hormonunun paratiroid bezleri üzerindeki mitojenik etkisine bağlı paratiroid adenomu ya da hiperplazisi (2) ve büyüme hormonunun renal tübüllerde aktif D vitamini üretimini artırmasıdır (3). Her üç durum için de tedavi yaklaşımları farklılık göstermektedir. Sunduğumuz 3 olguda da MEN-1 mutasyonu saptanmamıştır. Parathormon düzeylerinin yüksek olması ve fosfor düzeylerinin düşük olması aktif d vitamini üretimi ile ilişkili kalsiyum yüksekliği olmadığını düşündürmektedir. Sunduğumuz olgularda en olası mekanizmanın GH'nun paratiroid bezler üzerindeki mitojenik etkisi olabileceğini düşünmekle beraber koinsidental durumlar da gözardı edilmemelidir. Sonuç olarak akromegali hastalarında GH aşırı üretiminin kemik döngüsünü hızlandırdığı ve kırık riskini artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle akromegali hastalarında eşlik edebilecek paratiroid bezi patolojilerinin erken farkedilmesi büyük önem taşımaktadır.

## Referanslar

1. Shah R. , Licata A, Oyesiku NM, Loachimescu AG. (2012) Acromegaly as a cause of 1,25-dihydroxyvitamin D-dependent hypercalcemia: case reports and review of the literature. Pituitary Dec;15 Suppl 1:S17-22
2. Ueda M, Inaba M, Tahara H, Imanishi Y, Goto H, Nishizawa Y. (2005) Hypercalcemia in a patient with primary hyperparathyroidism and acromegaly: distinct roles of growth hormone and parathyroid hormone in the development of hypercalcemia. Intern Med. 2005 April 44(4):307-10.



# SÖZEL BİLDİRİLER

S 041

## FARKLI FENOTİPTE POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA DEPRESYON ANKSİYETE VE BEDEN ALGISI ÖLÇEKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÇAĞLAR KESKİN, ÖZGÜR DEMİR

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

**Amaç:** Polikistik over sendromu (PCOS) reproduktif dönemdeki kadınlar arasında en sık görülen endokrin hastalıktır. Sıklığı %6-10 arasında değişmektedir (Beyazit ve ark 2017). PCOS'da görülen majör klinik özellikler oligomenore, anovulasyon, hiperandrojenizme bağlı semptomlar ve infertilitedir (Çınar ve ark 2011). Bunla beraber PCOS birçok metabolik bozukluk ve kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda PCOS'lu kadınlarda çeşitli duygudurum bozukluklarının prevalansında da artış olduğu gösterilmiştir. Özellikle hirsütizm, akne, abdominal obezite ve fertilité gibi problemler kişinin benlik saygısında azalmaya cinsel hayatında bazı olumsuzluklara ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilmektedir. Bu çalışmada farklı PCOS fenotiplerinde anksiyete, depresyon ve beden algısı ölçekleri açısından farklılık olup olmadığı ve bu hastalarda duygudurum bozuklukları üzerine hangi klinik özelliklerin etkili olduğunu araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak-Haziran 2019 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı Poliklinikleri'nde takip edilen 17-45 yaş aralığındaki 74 PKOS hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma kesitsel tanımlayıcı tipte dizayn edilmiştir. Hastaların klinik özelliklerine göre fenotip sınıflamaları yapılmıştır (Tablo 1). Hastaların demografik özellikleri, gonadotropin ve androjen düzeyleri kaydedilmiş ve yine hastaların yüz yüze görüşme yöntemi ile Beden Algısı Ölçekleri, Beck Anksiyete Ölçekleri, Beck Depresyon Ölçekleri belirlenmiştir. Her hastanın Ferriman-Gallwey Skorlaması yapılmış ve kaydedilmiştir.

**Bulgular:** 74 PCOS hastasında Median yaş: 25 (17-45), Median BKİ: 26.3 (18-49) olarak tespit edildi. Hastalar fenotipik özelliklerine göre gruplandırıldığında Fenotip A olan hastaların çoğunlukta olduğu görüldü (Fenotip A % 43, Fenotip B % 33, Fenotip C % 8, Fenotip D %16) (Tablo 1)

Fenotip A'da depresyon skoru Fenotip B, Fenotip C ve Fenotip D'ye göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.025$ ;  $p=0.034$ ;  $p=0.013$ ) Fenotip A hastalarda Fenotip D'ye göre anksiyete ölçekleri anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,030$ ). Fenotip B-C, Fenotip B-D, Fenotip C-D arasında **tüm skorlar açısından** istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. BKİ skoru ve depresyon skoru arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,001$ ,  $r=+0,406$ ) (Tablo 2). Ferriman-Gallwey skoru ile depresyon puanı arasında pozitif yönlü istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,001$ ,  $r=+0,410$ ) (Tablo 3).

**Sonuç:** PCOS hastalarında depresyon ve anksiyete normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Bu çalışmada özellikle BKİ yüksekliği ve hiperandrojenizm klinik bulgularının depresyon ve anksiyete ölçekleri üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle PCOS hastalarının rutin klinik incelemelerinde psikiyatrik açıdan da değerlendirilmesi ve karşılaşılabilecek psikolojik bozukluklar için uygun baş etme becerileri geliştirilmesine yardımcı olunması önemlidir.

**Tablo 1:** PCOS Fenotipleri

	Fenotip A	Fenotip B	Fenotip C	Fenotip D
Hiperandrojenizm	Var	Var	Var	Yok
Oligo-anovulasyon	Var	Var	Yok	Var
PCO Morfolojisi	Var	Yok	Var	Var

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 2:** Beden Kitle İndeksinin depresyon, anksiyete ve beden algısı skorlarıyla ilişkisi (korelasyon analizleri)

	BKI-DEPR	BKI-ANK	BKI-BAÖ
p	<0,001	0,331	0,188
r	0.406	0.115	0.156

**Tablo 3:** Ferriman Gallwey Skorlarının depresyon, anksiyete ve beden algısı skorlarıyla ilişkisi (korelasyon analizleri)

	FG-DEPR	FG-ANK	FG-BAÖ
p	<0,001	0,002	0,002
r	0,410	0,352	0,360

## Referanslar

1. Fatma Beyazıt, Başak Şahin, Hülya Ertekin, Meryem Gencer. Polikistik over sendromu tanılı hastalarda hirsutismus ve beden kitle indeksi'nin beden imajı ve anksiyete üzerine etkileri. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2017; 27 (3):130-7.
2. Cinar N, Kizilarlanoglu MC, Harmanci A, Aksoy DY, Bozdog G, Demir B, Yildiz BO. Depression, anxiety and cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2011 Dec;26(12):3339-45

S 044

## ÇİNKO EKSİKLİĞİ, TİROİDDE NODÜL VE TİP 2 DM İLİŞKİSİ: BİR OLGU SUNUMU

YASEMİN GÜL AYDEMİR

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ BÜYÜKÇEKMECE MİMAR SİNAN DEVLET  
HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**Giriş:** Çinko, organizma için esansiyel bir elementtir. Bu makalede tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri normal olan ama tiroidde nodül tespit edilen tip 2 Diabetes Mellitus (DM)'lu anemik olmayan olgu sunularak tiroid hastalığına ve DM'ye çinko eksikliği eşlik edebileceğini ve çinko tablet ile tedavi edilebileceği akılda tutulması gerekliliğini vurgulamak amacı ile sunuldu.

**Olgu sunumu:** 63 yaşında kadın hasta kliniğimize bacaklarda şişme, ağrı ve halsizlik yakınmaları ile başvurdu. Özgeçmişinde 20 yıldır tip 2 DM, hipertansiyon, postmenapozal osteoporoz ve soygeçmişinde annesinde diyabetes mellitus ve hipertansiyon dışında herhangi bir özellik yoktu. Sigara ve alkol kullanmamaktaydı. FM' de cilt kuru, abdominal obezite, pretibial ödem bilateral pozitif, hastanın baş ve boyun muayenesinde özellik yoktu. Solunum muayenesi doğal, kardiyovasküler muayenesi doğaldı. Batın muayenesinde hepatomegalisi yoktu. Ekstremitelerde ülser lezyonu yoktu. Diğer sistem muayene bulguları da doğaldı. Laboratuvar bulguları: Kliniğimizde yapılan tetkiklerinde lökosit: 6720/mm<sup>3</sup> Hb: 12.1 gr/dl Htc: 38.4% Trombosit: 267000/mm<sup>3</sup> RDW: 13.6 MCV:94.1 idi. Sedimentasyon 62 mm/saat. Tam idrar tahlilinde patolojik bulgu saptanmadı. Ferritin 63.66 ng/mL, folat 7.91 ng/mL, serbest t<sub>4</sub> 1.31 ng/dL, TSH 2.84 mU/L, vitamin B12 365.8 pg/mL, anti tiroglobulin antikor 10 dan az IU/mL, CCP 7 den az U/mL, anti nükleer antikor (ANA) negatif, endomisyum antikor (EMA) Ig 4.6 ünite (negatif), pro BNP 206 pg/ml, romatoid faktör (RF) 13 IU/mL, anti TPO 23.47 IU/mL, 25-hidroksi vitamin D 24.61 ng/mL, HbA1C 6.2 %, çinko 60 µg/dL, glukoz 90 mg/dL, üre 47 mg/dL, kreatinin 0.70 mg/dL, GFR 93 mg/dL, ürik asit 4.6 mg/dL, serum albümin 39.4 g/L, fosfor 4.06 mg/dL, kalsiyum 9.37 mg/dL, magnezyum 1.89 mg/dL, sodyum 142 mmol/L, potasyum 4.61 mmol/L, klor 98 mmol/L, total bilirubin 0.36 mg/dL, AST 15 U/L, ALT 15 U/L, GGT 8 U/L, LDH 256 U/L, amilaz 59 U/L, alkalen fosfataz 55 U/L, lipaz 50 U/L, kreatin kinaz 59 U/L, kolesterol 197 mg/dL, trigliserid 147 mg/dL, HDL 51 mg/dL, LDL 117 mg/dL, CRP 4.89 mg/L, direkt bilirubin 0.16 mg/dL saptandı. Tüm batın usg incelemesinde karaciğer parankim ekosu grade 1-2 steatoz ile uyumlu artmış, opere safra kesesi saptandı. Bilateral alt ekstremitelerde arteriel doppler incelemesinde belirgin stenoz-oklüzyon bulgusu saptanmadı. Bilateral alt ekstremitelerde venöz doppler incelemesinde DVT ve tromboflebit saptanmadı. Boyun usg incelemesinde tiroid bezi boyutları sol lobta daha belirgin olmak üzere azalmış, sol lob alt polde milimetrik kalsifiye odaklar içeren 6,5 mm çapında hipoekoik nodül (papiller CA?) saptandı.

**Tartışma ve Sonuç:** Çinko esansiyel bir mineral olup optimal sağlık için her gün belirli bir miktarda alınması gereken bir eser elementtir(1). Hipotiroidizme atfedilen saç dökülmesi, Betsy ve arkadaşlarının yayınladığı vakada gösterildiği gibi çinko takviyesi eklenmeden tiroksinle düzelmeyebilir(2). Çalışmalar diyabetin hipozincemi (3) ve hiperzincüri (4) ile birlikte olduğunu göstermiştir. Ayrıca, çinko eksikliği diyabetin prevalansta artış gösterdiği gelişmekte olan ülkelerde daha yaygındır (5). Sonuç olarak; olgumuzda olduğu gibi anemi, ishal, görme bozukluğu, koku-tat duyusu bozukluğu, cilt hastalığı olmadan DM ve tiroid hastalığı olanlarda çinko eksikliği görülebileceği için bu hastalıklara çinko eksikliğini eşlik edebileceği ve çinko desteği yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır.

S 045

## ADRENAL İNSİDENTALOMA İLE BAŞVURAN CUSHİNG VE SUBKLİNİK CUSHİNG SENDROMLU HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

HANDE PEYNİRCİ<sup>1</sup>, GÜVEN ÖZKAYA<sup>2</sup>, CANAN ERSOY<sup>3</sup>

1 SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KANUNI SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BÖLÜMÜ, İSTANBUL, TÜRKİYE

2 ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ ULUDAĞ TIP FAKÜLTESİ, BİYOSTATİSTİK ANABİLİM DALI, BURSA, TÜRKİYE

3 ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ ULUDAĞ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI, BURSA, TÜRKİYE

**Amaç:** Yaşla birlikte adrenal insidentaloma saptanma insidansı arttığı ve radyolojik tetkiklerin farklı nedenlerle kullanımı yaygınlaştığı için bu konuya olan ilgi gittikçe artmaktadır. Biz bu çalışmamızda hormonal değerlendirilmemiz sonucunda Cushing veya subklinik Cushing Sendromu (CS) tanısı koyduğumuz hastaların verilerini karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerinde adrenal kitle saptanan 523 hasta dahil edildi. Bu hasta grubunun hormonal değerlendirmesinde CS ve subklinik CS saptanan hastaların dosya verileri retrospektif olarak incelendi. Her iki grubun sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, semptomlar, eşlik eden hastalıklar), laboratuvar verileri (biyokimyasal ve hormonal değerlendirme), görüntüleme yöntemlerindeki özellikleri (taraf, boyut, adenom /nonadenom olması, kalsifikasyon, nekroz, hiperplazi ve hemoraji varlığı), tedavileri ve histopatolojik tanıları belirlendi ve karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 523 hastanın 68'inde (%13.0) kortizol fazlalığı tespit edildi. Bunların 33'ünde (%6.3) CS, 35'inde subklinik CS (%6.7) saptandı. Hastaların 62'si (%91.2) kadın, 6'sı (%8.8) erkek ve yaşlarının ortalama değeri 52.99±12.29 yıl (26-82) idi. Cinsiyet, yaş, eşlik eden hastalıklar açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken, semptomlar açısından değerlendirildiğinde, CS'lu hastalarda kilo artışı, plethore, aydede yüzü, mor stria ve kıllanma artışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. CS grubunda adrenokortikotropik hormon (p<0.001) değerinde anlamlı düşüklük ve kortizol değerinde (p<0.004) anlamlı yükseklik bulundu. Hastaların %86.8'ine (n:59) bilgisayarlı tomografi çekilmişti. Kitlelerin %44.1'i (n:26) sağ, %35.6'sı (n:21) sol tarafta, %20.3'ü bilateral ve boyutlarının ortalaması 35.27±15.06 (15-120) mm idi. Her üç (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme) radyolojik değerlendirmeye göre de, CS grubunda kitle boyutları daha büyüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Hastaların %73.5'inin (n:50) opere edildiği, %16.2'sinin (n:11) takip edildiği ve %10.3'ünün (n:7) takipsiz kaldığı belirlendi. Adrenokortikal karsinom tanısı konan 3 hasta (%6) hariç diğer hastaların patoloji sonuçları benign idi.

**Sonuç:** Çalışmamızda subklinik CS'lu hastaların daha siliik semptomlar, belirgin olmayan laboratuvar verileri ve CS'lu hastalara göre daha küçük kitleler ile karşımıza çıktığı gözlenmiştir. Ancak, tanımlamak için hangi terimin kullanılmasının daha uygun olacağı, tanı koyarken hangi testlerin kullanılması gerektiği, takibi ve tedavisi konusunda nasıl bir yol izleneceği konusundaki fikir ayrılıkları subklinik CS ile ilgili belirsizliklere neden olmaya devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** adrenal insidentaloma, Cushing Sendromu, subklinik Cushing Sendromu, otonom kortizol sekresyonu

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Giriş:** İlk defa 1563'te Bartolomeo Eusthachia tarafından adrenal bezlerden bahsedildiği, 1713'de Lancisi tarafından bildirilmiştir (1). Adrenal bezler vücut metabolizmasını, su ve tuz dengesini düzenlemelerinin yanı sıra farklı yapıda hormonlar salgılayarak strese cevap oluşturulmasında da rol oynarlar. Otopsi çalışmalarına göre, adrenal kitleler insanlarda en sık görülen tümörler arasında yer almaktadır. Adrenal insidentalomalar, adrenal hastalık ile ilişkisi olmayan klinik durumların tetkiki sırasında tesadüfen saptanan adrenal kitlelerdir. Hakim olan görüş, 10 mm ve üzeri kitlelerin adrenal insidentaloma (AI) olarak kabul edilmesi yönündedir. Adrenal tümöre yol açan kalıtsal sendromu olan ya da malign hastalık evrelendirmesi veya takibi esnasında saptanan adrenal kitleler bu tanımın içine dahil edilmemektedir (2). Son yıllarda ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerinin yaygın olarak kullanılması, adrenal insidentalomaların tespit edilme oranının artmasına yol açmıştır. Adrenal insidentaloma prevalansı otopsi serilerinde %2-3, radyolojik serilerde %3-4 arasında iken, onkoloji çalışmalarında %5-8'e ulaşmaktadır ve bu oran yaşla artmaktadır (3).

Vakaların çoğunluğunu nonfonksiyonel adrenokortikal adenomlar oluşturmaktadır. Bunu sırasıyla hormon salgılayan lezyonlar ve primer adrenokortikal karsinomlar izlemektedir. Kistler, ganglionöromlar, miyelolipomlar, hematomlar ve adrenal dışı kanserlerden metastazlar adrenal insidentalomaların diğer olası nedenleridir. Vakaların %15 kadarında bilateral adrenal kitle mevcuttur ve çoğunluğunu adrenal bezlerin metastatik veya infiltratif hastalıklarca tutulumu, konjenital adrenal hiperplazi, bilateral kortikal adenomlar ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) bağımsız makronodüler adrenal hiperplaziler oluşturmaktadır (4).

Adrenal insidentaloma saptanan hastada ilk olarak hormon fazlalığını düşündürten belirti ve bulguları kapsayan detaylı anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Kitlenin hormonal olarak aktif olup olmadığı ve benign mi malign mi olduğu sorularına cevap aranmalıdır. Tüm hastalar kortizol sekresyon fazlalığı ve feokromositoma için, hipertansiyon tanısı ve/veya açıklanamayan hipokalemisi olan hastalarda ek olarak Conn sendromu açısından araştırılmalıdır (2). Kortizol salgılayan adrenal adenomlar Cushing sendromu (CS) ile ortaya çıkarken çoğunluğu subklinik CS (otonom kortizol sekresyonu) ile karşımıza çıkabilir. Biz bu çalışmamızda hormonal değerlendirme-  
miz sonucunda CS veya subklinik CS tanısı koyduğumuz hastaların sosyodemografik özelliklerini (yaş, cinsiyet, semptomlar, eşlik eden hastalıklar), laboratuvar verilerini, görüntüleme yöntemlerindeki özelliklerini, tedavilerini ve histopatolojik tanılarını belirlemeyi ve karşılaştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

**Hasta popülasyonu:** Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tıbbi araştırma onayı alındıktan sonra başlandı. Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerinde adrenal kitle saptanan 523 hasta dahil edildi. Bu hasta grubunun hormonal değerlendirmesinde CS ve subklinik CS saptanan hastaların dosya verileri retrospektif olarak incelendi. On sekiz yaşından küçük, malignitesi olan ve tarama esnasında adrenalde kitle saptanan, dosya kayıtlarında hormonal değerlendirilmelerinde eksiklik saptanan, başka şikayetler nedeniyle yapılan USG, BT veya MR'da AI saptanan ancak hormonal fazlalığı düşündürten semptomları olan ve kortizol metabolizmasını etkileyen ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta dosyalarından hastaların yaşlarına, cinsiyetlerine ve adrenal kitleye eşlik eden diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), osteoporoz (OP) ve tiroid nodülü gibi hastalıkların olup olmadığına bakıldı. Açlık plazma glukozu (AKŞ)  $\geq 126$  mg/dL, ve rastgele bakılan KŞ  $\geq 200$  mg/dL veya halihazırda DM için tedavi alan hastalar diyabetik, kan basıncı değeri en az 2 ölçümde 140/90 mmHg'nin üstünde olan veya antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif ve beden kütle indeksi  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olan kişiler obez kabul edildi. Kortizol salgılanmasını düşündürtecek semptom sorguları dosya kayıtlarından incelendi.

Hastaların AKŞ, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz değerleri kaydedildi. Hormonal değerlendirmede, sabah saat 08:00'de gönderilen serum ACTH, kortizol, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeyine, 24 saatlik idrarda kortizole bakıldı. Hiperkortizolizm değerlendirilmesinde hastalara 1 mg deksametazon süpresyon testi (DST) (gece saat 23:00'de 1 mg deksametazon verilir sabah saat

# SÖZEL BİLDİRİLER

08:00'de bakılan kortizol değeri yapıldı. 1 mg DST ile kortizol değeri 1.8 µg/dl'ye inmeyen hastalarda 2 gün 2 mg DST (iki gün boyunca her 6 saatte bir 0.5 mg deksametazon tablet verilir 2 gün sonunda sabah 08:00'de bakılan kortizol değeri yapıldı. Diurnal ritim bakmak için gece 23:00'de alınan kortizol değeri ile sabah ölçülen kortizol değeri karşılaştırıldı.

1 ile 2 mg DST'nde kortizol değeri >1.8 µg/dL (50 nmol/L) saptanan, diurnal ritmi bozulmuş, bazal ACTH değeri düşük ve CS'na yönelik kliniği olmayan hastalar subklinik CS olarak değerlendirildi.

USG'da sürrenalde adenom saptanan her hasta BT veya MR ile tekrar değerlendirildi. Her üç görüntüleme yönteminde de boyut olarak kitlenin en büyük enine çapı kullanıldı. Ayrıca kitlenin tarafı ve kitle özellikleri (adenom / nonadenom olması, kalsifikasyon, nekroz, hiperplazi ve hemoraji) kaydedildi.

Cerrahiye yönlendirilen hastaların kitle boyutu ve histopatolojik tanısı belirlendi. Malignite tanısı, opere edilen hastaların histolojik bulgularına dayanılarak konuldu.

**İstatistiksel analiz:** Veriler ortalama± standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) veya sayı (%) olarak ifade edildi. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak belirlendi. Verinin istatistiksel analizi SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago IL) istatistik paket programında yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 523 hastanın 68'inde (%13.0) kortizol fazlalığı tespit edildi. Bunların 33'ünde (%6.3) CS, 35'inde subklinik CS (%6.7) saptandı. Hastaların 62'si (%91.2) kadın, 6'sı (%8.8) erkek ve yaşlarının ortalama değeri  $52.99 \pm 12.29$  yıl (26-82) idi. Gruplara göre sosyo-demografik verileri ve birbiri ile karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir. Cinsiyet, yaş, eşlik eden hastalıklar açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken, semptomlar açısından değerlendirildiğinde, CS'lu hastalarda kilo artışı, plethore, aydede yüzü, mor stria ve kıllanma artışı istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu.

Hastaların ACTH:  $6.23 \pm 5.43$  pg/mL, kortizol:  $19.03 \pm 13.66$  µg/dL ve DHEA-S değeri:  $76.35 \pm 144.83$  µg/dL saptandı. Cushing Sendromlu hastaların ACTH, kortizol, DHEA-S değerleri sırasıyla  $4.35 \pm 5.29$  pg/mL,  $23.90 \pm 18.06$  µg/dL,  $98.20 \pm 183.37$  µg/dL ve subklinik CS'lu hastaların  $7.90 \pm 5.05$  pg/mL,  $14.71 \pm 5.30$  µg/dL,  $54.51 \pm 90.43$  µg/dL bulundu. İki grup karşılaştırıldığında CS'lularda ACTH ( $p < 0.001$ ) değerinde anlamlı düşüklük ve kortizol değerinde ( $p < 0.004$ ) anlamlı yükseklik saptandı.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 1.** İki grubun sosyo-demografik verileri ve birbiri ile karşılaştırılması (SD: standart sapma, min-max: minimum-maximum)

	Cushing Sendromu	Subklinik Cushing Sendromu	p
<b>Cinsiyet</b> (Kadın/erkek) (%)	93.9/6.1	88.6/11.4	0.674
<b>Yaş</b> (yıl) [ortalama± SD (min-max)]	50.18±11.53 (26-70)	55.63±12.55(28-82)	0.116
<b>Semptomlar</b> (%/n)			
Kilo artışı	33.3/11	5.7/2	0.010
Plethore	39.4/13	2.9/1	0.001
Aydede yüzü	30.3/10	5.7/2	0.019
Mor stria	18.2/6	0.0/0	0.010
Buffalo hump	6.1/2	0.0/0	0.232
Kolay çürüme	9.1/3	0.0/0	0.109
Kaslarda güçsüzlük	3.0/1	2.9/1	1.000
Akne	3.0/1	2.9/1	1.000
Kıllanma artışı	24.2/8	5.7/2	0.042
<b>Eşlik eden hastalıklar</b> (%/n)			
Tip 2 Diyabetes Mellitus	30.3/10	40.0/14	0.560
Hipertansiyon	72.7/24	68.6/24	0.913
Obezite	48.5/16	14.3/5	0.005
Koroner arter hastalığı	9.1/3	20.0/7	0.307
Osteoporoz	21.2/7	17.1/6	0.906
Tiroid nodülü	21.2/7	8.6/3	0.259

Hastaların %86.8'ine (n:59) BT, %36.8'ine (n:25) MR ve % 16.2'sine (n:11) USG çekilmişti. Çalışmamızda en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olan BT'ye göre, kitlelerin %44.1'inin (n:26) sağ , %35.6'sının (n:21) sol tarafta ve %20.3'ünün bilateral olduğu görüldü. Adenomatoid durumun belirtilmediği 3 hasta (%5.1) hariç, kitlelerin %79.7'sinin (n:47) adenom ve %15.3'ünün (n:9) nonadenom şeklinde raporlandığı saptandı. Boyutlarının ortalaması 35.27±15.06 (15-120) mm idi. Her üç görüntüleme yöntemine (USG, BT ve MR) göre de, CS grubunda kitle boyutları daha büyüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca kitlelerin taraf ve adenomatöz özellikleri karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta gruplarının çeşitli görüntüleme yöntemlerine göre özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Hasta gruplarının çeşitli görüntüleme yöntemlerine göre özellikleri (ort± SD: ortalama± standart sapma, min-max: minimum-maximum)

	Cushing Sendromu	Subklinik Cushing Sendromu
<b>Abdominal ultrasonografi</b>		
Uygulanan hasta (%/sayı)	12.1/4	20.0/7
Taraf ( Sağ/sol/bilateral) (%)	50.0/50.0/0.0	85.7/14.3/0.0
Kitle boyutu (mm)[ort± SD (min-max)]	35.00±27.99 (10-75)	25.29±5.53(20-36)
Adenom/nonadenom/belirtilmemiş (%)	25.0/0.0/75.0	28.6/0.0/71.4
<b>Bilgisayarlı tomografi</b>		
Uygulanan hasta (%/sayı)	81.8/27	91.4/32
Taraf ( Sağ/sol/bilateral) (%)	44.4/40.7/14.8	43.8/31.2/25.0
Kitle boyutu (mm)[ort± SD (min-max)] Adenom/ nonadenom/belirtilmemiş(%)	38.85±20.60 (15-120) 77.8/14.8/7.4	32.25±6.92(22-50) 81.3/15.6/3.1
<b>Manyetik rezonans</b>		
Uygulanan hasta (%/sayı)	30.3/10	42.9/15
Taraf ( Sağ/sol/bilateral)	70.0/30.0/0.0	40.0/26.7/33.3
Kitle boyutu (mm)[ort± SD (min-max)]	41.40±13.20 (25-65)	35.40±10.46 (22-58)
Adenom/nonadenom/belirtilmemiş(%)	60.0/40.0/0.0	73.3/20.0/6.7

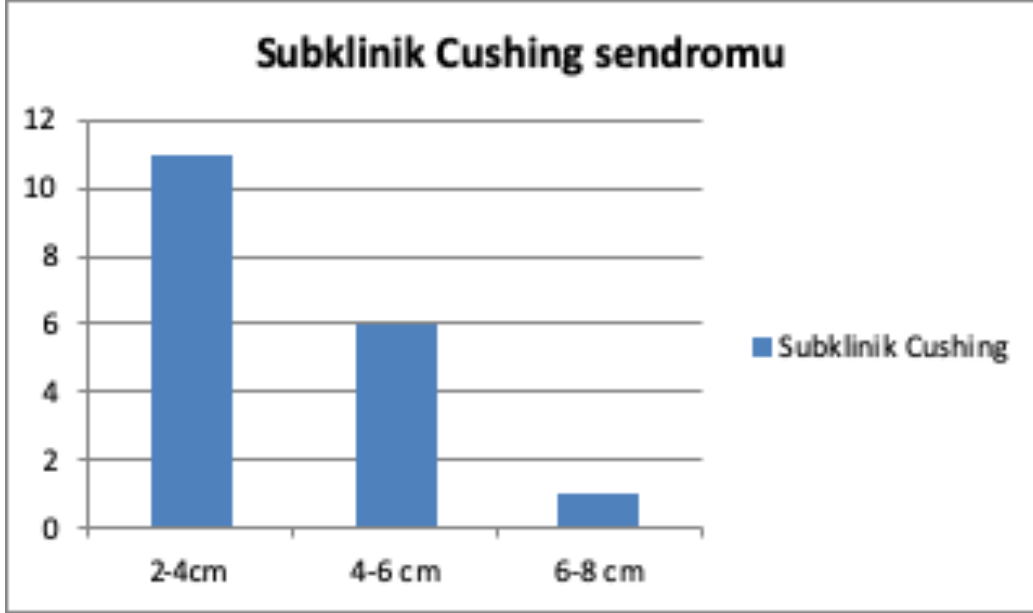
Hastaların %73.5'inin (n:50) opere edildiği, %16.2'sinin (n:11) takip edildiği ve %10.3'ünün (n:7) takipsiz kaldığı belirlendi. Adrenokortikal karsinom olan 3 hasta (%6) hariç diğer hastaların patoloji sonuçları benign idi. Patoloji raporlarından kitlelerin boyutlarının 42.08±18.65 (15-130) mm olduğu belirlendi.

Cushing Sendromlu hastalardan takipten çıkan biri hariç tümü opere edilmişti. Patoloji sonuçları incelendiğinde

# SÖZEL BİLDİRİLER

26'sında adenom, 3'ünde adrenokortikal karsinom, 2'sinde onkositoma ve 1'inde de bilateral makronodüler hiperplazi saptandı. Operasyon materyallerinde kitlelerin boyutu  $41.81 \pm 21.83$  (15-130) mm idi. Takiplerde hastaların %12.1'inde nüks geliştiği gözlemlendi.

Subklinik CS'lu hastaların %51.4'ünün (n:18) opere edildiği, %31.4'ünün (n:11) takip edildiği ve %17.1'inin (n:6) takiplere gelmediği tespit edildi. Patolojik preparatları değerlendirildiğinde, kitlelerin boyutunun  $42.56 \pm 11.87$  (20-63) mm olduğu saptandı. Opere edilen subklinik CS'lu hastaların operasyondan önceki kitle boyutları Şekil 1'de verilmiştir.



**Şekil 1.** Opere edilen subklinik Cushing sendromlu hastaların görüntüleme yöntemleri ile saptanan kitle boyutları

**Tartışma:** AI sıklığı arttıkça bu konuya olan bilimsel ilgi de artmaktadır. Adrenal insidentalomaların çoğu benign ve nonfonksiyoneldir. Bu kitlelerin %10-15'lik kısmı hormon salgılayabilir ve en sık salgılanan hormon glukokortikoidlerdir (5). Geçmiş yıllarda AI'lı hastalarda kortizol sekresyonunun çok nadir olması gerekçe gösterilerek rutin endokrinolojik tarama önerilmemiştir (6). Ancak 1990 yılından beri kortizol sekresyonunun ve hipotalamo-pitüiter-adrenal aks anormalliğinin eskiden düşünüldüğünden daha sık olabileceğini gösteren çalışmaların sayısı artmaya başlamıştır (7). Tesadüfen saptanan adrenal kitlelerde otonom kortizol sekresyonunun gerçek prevalansı net olarak bilinmemektedir. Prevalansı farklı çalışmalarda dahil edilme kriterlerine ve tanı koymak için kullanılan testlere bağlı olarak %1 ila %29 arasında değişmektedir. Ortalama sıklığı %9 olarak bildirilmektedir (5, 8). Güncel veriler ışığında AI ile başvuran her hastada kortizol fazlalığının dışlanması önerilmektedir (2,4, 8). Kadınlarda daha fazla görülmektedir (9). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde her iki grupta da kadınlarda daha fazla oranda saptandı. Cinsiyet ve yaş açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Klasik CS, dolaşımdaki glukokortikoidlerin uzun süredir var olan etkisi sonucu kilo artışı, plethore, aydede yüzü, mor renkli stria, buffalo hump, kolay morarma, akne, kıllanma artışı ile karakterizedir. CS'nun klinik bulguları olmaksızın biyokimyasal anormalliklerin saptandığı durumlarda subklinik CS terimi kullanılmaktadır (10). Amerikan Klinik Endokrinologlar (American Association of Clinical Endocrinologists -AACE) ve Amerikan Endokrin Cerrahları Birliğinin (American Association of Endocrine Surgeons -AAES) ortak kılavuzu hala bu terimi kullanırken, 2016 yılında yayınlanan Avrupa Endokrinoloji Derneği (European Society of Endocrinology-ESE) ve Avrupa Adrenal Tümör Çalışma Grubu (European Network for the Study of Adrenal Tumors-ENSAT) işbirliği ile yapılan kılavuzda bu terimin "otonom kortizol sekresyonu" olarak değiştirilmesi önerilmiştir (2, 11). Subklinik CS ilk olarak Charbonnel ve ark. tarafından 1981 yılında tanımlanmıştır ve giderek artan sayıda çalışma bu konuya odaklanmıştır (12). Çalışmamızda iki grup semptomlar açısından karşılaştırıldığında; CS'lu hastalarda kilo artışı, plethore, aydede yüzü, mor stria ve kıllanma artışında literatür ile benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Subklinik hiperkortizolizmi olan hastalarda HT, santral obezite, bozulmuş glukoz toleransı veya DM, hiperlipidemi ve OP gö-



# SÖZEL BİLDİRİLER

rülme oranının arttığı bildirilmektedir çünkü bu hastalar kronik, düşük miktarda kortizol salgılanmasına maruz kalmaktadırlar (3, 7, 13). Bizim çalışmamızda obezite hariç iki grup birbirini ile karşılaştırıldığında tip 2 DM, HT, KAH ve OP sıklığında farklılık izlenmedi.

Çalışmamızda hiperkortizolizm değerlendirilmesinde 2 veya daha fazla bulgunun normalden farklı olmasının kullanılmış olduğu saptandı. Gecelik 1 mg DST'nin tarama testi olarak kullanıldığı ve eşik değer olarak 1.8 µg/dl'nin seçildiği, 1 mg DST ile baskılanmayan hastalara 2 gün 2 mg DST yapıldığı görüldü. Ayırıcı tanı yapabilmek amacıyla ACTH değerlerine bakıldığı belirlendi. Ayrıca, hastaların çoğunda diurnal ritme bakıldığı ve DHEA-S değerlerinin çalışıldığı saptandı. Eşik değer olarak 5 µg/dL'nin seçildiği çalışmalar olduğu gibi bazı otörler eşik değer olarak sensitiviteyi arttıran <1.8 µg/dL'yi önermektedir (2,11). Kısacası, hiperkortizolizm değerlendirmesindeki testler konusunda görüş ayrılıkları devam etmektedir.

Hormon salgılayan adrenal kitlelere adenalektomi önerilmektedir (2, 8, 11). Çalışmamızda CS tanısı konan ve takipsiz kalan bir hasta hariç tüm hastaların (n:32) opere edildiği ve 3 hastanın patoloji sonucunun adrenokortikal karsinom ile uyumlu olduğu görüldü. Subklinik CS'nda cerrahi veya cerrahi dışı yaklaşımın hangisinin daha üstün olduğu konusu hala tartışmalıdır. Yeni tanı konulan veya kötüleşen HT'u, glukoz toleransı veya DM'u, hiperlipidemi si ve OP'u olan hastalarda AACE-AAES kılavuzuna göre adenalektomi önerilmektedir (11). İtalya Klinik Endokrinologlar Birliği'nin (Italian Association of Clinical Endocrinologists-AME) önerileri de buna benzerdir (8). ESE-ENSAT 2016 kılavuzunda hastanın yaşına, kortizol fazlalığının derecesine, comorbiditelerine, genel sağlık durumuna ve hastanın tercihinine göre operasyon kararı için bireyselleştirilmiş yaklaşımda bulunulması önerilmiştir (2). Buna karşın, Fransız Endokrinoloji Derneği (French Society of Endocrinology -SFE) bu hastalara adenalektomi önermemektedir (14). Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health-NIH) AI paneline göre de cerrahi tedavinin biyokimyasal anormallikleri düzelttiği ancak yaşam kalitesine ve uzun vadede sonuçlara etkisi bilinmediği bildirilmiştir(15). Çalışmamızda subklinik CS'lu hastaların %51.4'üne (n:18) operasyon kararı verilmiş olduğu saptandı. Eşlik edebilecek hastalıklardan DM ve HT'nun kötüleşmesinin, OP'un varlığının, yaşının ve kitle boyutunun cerrahi yönde karar almayı sağladığı görüldü. Opere edilen 18 hastadan 11'inin kitle boyutunun 2-4 cm, 6'sının 4-6 cm ve 1'inin 6 cm'den büyük olduğu saptandı.

Sonuç olarak; çalışmamızda subklinik CS'lu hastaların daha silik semptomlar, belirgin olmayan laboratuvar verileri ve CS'lu hastalara göre daha küçük kitleler ile karşımıza çıktığı gözlenmiştir. Ancak, tanımlamak için hangi terimin kullanılmasının daha uygun olacağı, tanı koyarken hangi testlerin kullanılması gerektiği, takibi ve tedavisi konusunda nasıl bir yol izleneceği konusundaki fikir ayrılıkları subklinik CS ile ilgili belirsizliklere neden olmaya devam etmektedir.

## Kaynaklar:

1. Hiatt JR, Hiatt N. The conquest of Addison's disease. Am J Surg. 1997;174(3):280-3.
2. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016;175(2):G1-G34.
3. De Leo M, Cozzolino A, Colao A, Pivonella R. Subclinical Cushing's syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012;26(4):497-505.
4. Mansmann G, Lau J, Balk E, et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev. 2004;25(2):309-40.
5. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(2):637-44.
6. Ross NS, Aron DC. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med. 1990;323(20):1401-5.
7. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(4):1440-8.
8. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol.

# SÖZEL BİLDİRİLER

2011;164(6):851-70.

9. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jørgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92 Suppl 1:1-5.
10. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29(1):43-56.
11. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2009;15 Suppl 1:1-20.
12. Sippel RS, Chen H. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Surg Clin North Am.* 2004;84(3):875-85.
13. Angeli A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma--a modern disease with old complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4869-71.
14. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Ann Endocrinol (Paris).* 2008;69(6):487-500.
15. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med.* 2003;138(5):424-9.

S 046

## TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA DAPAGLİZOFİN KULLANIMININ SERUM ELEKTROLİT DEĞERLERİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

GÜLDEN ANATAÇA, İSKENDER EKİNCİ, HANDE PEYİNİRÇİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**Giriş ve amaç:** Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) hızlı nüfusun artışına, nüfusun yaşlanmasına, obezitenin ve fiziksel inaktivite prevalansının artmasına paralel olarak görülme sıklığı hızla yükselen, tedavi edilmediğinde ise morbidite ve mortalite artışına neden olan bir hastalıktır. Güncel klavuzlarda DM tedavisinde etkin bir seçenek olan sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT2) reseptörü inhibitörleri, proksimal tübüllerde glukoz reabsorbsiyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Böylece böbreklerden glukoz geri emilimi azalır, idrar ile atılımı artar. İdrarla artan glukoz atımı osmotik diürece ve bu da intravasküler volüm kaybına ve bir sonraki aşamada olası elektrolit bozukluklarına neden olabilmektedir. Bu çalışmada SGLT-2 inhibitörlerinden biri olan dapagliflozin kullanımının serum elektrolit düzeyleri üzerine olan etkilerini gözlemlemeyi amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Katılımcılar Eylül 2018-Nisan 2019 tarihleri arasında DM nedeniyle takip edilen ve ilk defa dapagliflozin kullanan tip 2 DM hastaları arasından seçilmiştir. Bu ajanın yeni başladığı 458 hasta tarandı ve şu şartları sağlayanlar çalışmaya dahil edildi: tedavideki tek değişimin tedaviye dapagliflozin eklenmesi olması, dapagliflozin başlanmadan hemen önce ve dapagliflozin eklendikten 3 ay sonrasına ait tetkiklerinin bakılmış olması, bu 3 aylık süre zarfında herhangi bir sebeple hastane yatışının olmamış olması, bu süreçte ciddi bir enfeksiyon geçirmemiş olması. Bazı antihipertansif ajanların da elektrolit dengesi üzerine olan olası etkileri nedeniyle çalışmaya hipertansiyonu olan hastalar dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri kaydedildi ve glukoz, sodyum ve potasyum düzeyleri tedavi öncesi-tedavi sonrası zaman dilimleri açısından kıyaslandı. İstatistiksel analizde  $p < .0.05$  anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 60'ı kadın toplam 92 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı  $53.8 \pm 8.7$  (min 33, max 79) iken, ortalama diyabet yaşı  $5,08 \pm 2,5$  yıl idi (min=1, max=12). Aldıkları tedaviler incelendiğinde 27 hastanın insülin ve oral antidiyabetik (OAD) ajanı birlikte kullandığı, 65 hastanın ise sadece OAD tedavisi altında olduğu gözlemlendi. Hastaların laboratuvar verileri tablo olarak sunulmuştur.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 1.** Elektrolit değerlerinin 0 ve 3 aydaki değişimleri

			Dapagliflozin Kullanmadan Önce	Dapagliflozin eklendikten 3 Ay Sonra	P
Tüm hastalar	n=92	Glukoz	189.1±29.3	135±33.8	<0.01
		Sodyum	142.3±3.7	142.5±3.7	0.34
		Potasyum	4.6±0.3	4.6±0.3	0.79
Yaş	≤50 yaş (n= 35)	Glukoz	26,53±4,48	32,61±5,51	<0,001
		Sodyum	3,82±0,64	3,59±0,60	0,23
		Potasyum	0,32±0,60	0,35±0,06	0,36
	>50 yaş (n= 57)	Glukoz	30,91±4,09	34,848 ±4,61	<0,001
		Sodyum	3,70±0,49	3,82±0,50	0,80
		Potasyum	0,40±0,54	0,35±0,47	0,57
Cinsiyet	Kadın (n= 60)	Glukoz	28,8±3,72	32,16 ±4,15	<0,001
		Sodyum	3,46±0,44	3,39 ±0,44	0,31
		Potasyum	0,41±0,53	0,35 ±0,45	0,86
	Erkek (n= 32)	Glukoz	30,6±5,41	37.2 ± 6,58	<0,001
		Sodyum	3,88±0,68	4,07 ±0,71	0,85
		Potasyum	0,28±0,51	0,35 ±0,06	0,85
Dapagliflozin başlanmadan önceki tedavi modalitesine göre	Sadece OAD kullanan (n= 65)	Glukoz	28,8±3,5	31,5 ±3,9	<0,001
		Sodyum	3,65±0,45	3,61 ±0,44	0,17
		Potasyum	0,33±0,41	0,32 ±0,40	1
	İNSULİN + OAD kullanan (n= 27)	Glukoz	29,8±5,7	36,4 ±7	<0,001
		Sodyum	3,9±0,75	3,9 ±0,7	0,80
		Potasyum	0,46±0,8	0,40 ±0,07	0,67
Diyabet yaşı	≤5 yıl (n= 60)	Glukoz	28,53±3,68	26,41 ±3,41	<0,001
		Sodyum	3,81±0,49	3,53 ±0,45	0,3
		Potasyum	0,29±0,38	0,30 ±0,39	0,63
	>5 yıl (n= 32)	Glukoz	30,84±5,45	43,34 ±7,66	<0,001
		Sodyum	3,5±0,63	4,08 ±0,72	0,77
		Potasyum	0,49±0,08	0,43 ±0,07	0,93

**Tartışma ve sonuç:** Bu çalışmada SGLT 2 inhibitörlerinden dapagliflozin kullanımının kan sekerini anlamlı şekilde düşürdüğü ve bunun yanında serum elektrolit düzeylerinde anlamlı bir farklılığa neden olmadığı gözlenmiştir. Buradan yola çıkarak kan şekeri düşüşünde etkin bir ajan olan dapagliflozinin elektrolit imbalansına neden olmadığı sonucunu öngörmekteyiz. Fakat bu öngörünün daha güçlü bir ifadesi için bu ajanın daha uzun süreli kullanıldığı, hasta takiplerinin daha sıkı yapıldığı, özellikle hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi komorbid hastalıklara sahip hastaların da dahil edildiği, daha büyük sayıda katılımcı ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

S 048

## ALTMİŞBEŞ YAŞ ÜSTÜ HASTALARDA İNSOMNİA VE EL KAVRAMA GÜCÜ ARASINDAKİ İLİŞKİ

PELİN ÜNSAL, OLGUN DENİZ, BURCU BALAM YAVUZ

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, GERİATRİ BİLİM DALI

**Amaç:** İnsomnia, uyku için elverişli bir ortam ve durumda olmasına rağmen; uykuya başlamada, uykuyu sürdürmede, kaliteli uyumada güçlük sonucunda gün içi işlevsellikte bozulma ile karakterize subjektif bir semptomdur. Yaşlanmayla total uyku süresi, uyku verimliliği azalmakta, uykuya dalmakta güçlük ve gün içi uyuklamalar artmaktadır. Günlük pratikte kolay uygulanabilen ve fiziksel performansın önemli bir göstergesi olan el kavrama gücü, fonksiyonel, fizyolojik ve kognitif fonksiyonlarla ilişkilidir. İnsomnianın psikolojik kırılma ile ilişkili olduğu son yayınlarda belirtilmektedir (1). Kognitif kırılmanın fiziksel kırılma ile ilişkili olduğu, yatkınlık yaptığı bilinmektedir, psikolojik kırılmanın fiziksel kırılma ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Çalışmanın amacı psikolojik kırılmanın bir parçası olabilecek insomnia ile fiziksel kırılmanın bir göstergesi olan handgrip arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Geriatri polikliniğe başvuran hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Demanslı hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalara kapsamlı geriatrik değerlendirme uygulandı ve kapsamlı geriatrik değerlendirmenin bir parçası olarak insomnia şikayetleri ve uyku süreleri sorgulandı. Ayrıca el kavrama gücü, Jamar dinamometresi kullanılarak Southampton protokolü ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 60 (%47,2) insomnia şikayeti olan toplam 127 hasta dahil edildi. Hastaların 71 (%55,9)'i kadın, yaş ortancası 71 (65-89)'idi. Hastalar insomnia şikayeti olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo ve vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (**Tablo-1**). Uyku süresi insomnia şikayeti olan grupta 5 (4-8) saat, insomnia şikayeti olmayan grupta ise 7 (4-10) saat olarak değerlendirildi (**p < 0,001**).

İnsomnia olan grupta mini nutrisyonel değerlendirme-kısa form puanı daha düşük (**p=0,022**), geriatrik depresyon skalası puanı da daha yüksek izlendi (**p=0,001**). Günlük yaşam aktiviteleri, enstrümental günlük yaşam aktiviteleri, mini mental test puanları ve inkontinans, düşme, osteoporoz ve polifarmasi açısından iki grup arasında fark saptanmadı (**p>0,005**). İnsomnia şikayeti olan grupta el kavrama gücü, insomnia şikayeti olmayan gruba göre daha düşük izlendi [20 (8,2-43,3) vs 24,4(7,8-46,8) (**p=0,008**)] (**Tablo-2**). Yapılan korelasyon analizinde insomnia şikayeti ile el kavrama gücü arasında negatif bir korelasyon saptandı (**r= -0.238, p=0,007**).

**Sonuç:** Çalışmamızda insomnia şikayeti olan hastalarda el kavrama gücünün daha düşük olduğunu ve insomnia ve el kavrama gücü arasında negatif bir korelasyon bulunduğunu saptadık. Yapılan çalışmalarda da el kavrama gücünün, günlük yaşam aktivitelerindeki bağımlılıkta artış, depresif semptomlar ve kognisyondaki kötüleşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, günlük klinik pratikte birbiriyle ilişkisi gösterilen insomnia sorgulaması ve el kavrama gücünün değerlendirilmesi hastaların fonksiyonelliğini belirlemek açısından önemli olabilir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri

	İnsomnia var (n:60, %47,2)	İnsomnia yok (n:67, %52,8)	<b>p</b>
Yaş	72 (65-89)	71 (65-87)	0,936
Cinsiyet (Kadın)	38 (%53,5)	33 (%46,5)	0,111
Boy (m)	1,61 ± 0,008	1,62 ± 0,09	0,825
Kilo (kg)	75,4 ± 13,5	73,2 ± 12,8	0,354
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27,9 (17,9-44)	28,1 (20-44,23)	0,297

**Tablo 2.** Geriatrik sendromlar

	İnsomnia var (n:60)	İnsomnia yok (n:67)	<b>p</b>
Günlük yaşam aktiviteleri	6 (5-6)	6 (5-6)	0,452
Enstrümental günlük yaşam aktiviteleri	8 (6-8)	8 (7-8)	0,552
Mini nutrisyonel değerlendirme – kısa formu	14 (6-14)	14 (8-14)	<b>0,022</b>
Geriatrik depresyon skalası	2 (0-13)	1 (0-13)	<b>0,001</b>
Mini mental test	29 (22-30)	30 (18-30)	0,573
El kavrama gücü	20 (8,2- 43,3)	24,4 (7,8-46,8)	<b>0,008</b>
Düşme	22 (%56,4)	17 (%43,6)	0,168
İnkontinans	24 (%52,2)	22 (%47,8)	0,438
Osteoporoz	20 (%58,8)	14 (%41,2)	0,114
Polifarmasi	38 (%51,4)	36 (%48,6)	0,317

## Referanslar

1. van Oostrom, Sandra H., et al. "A four-domain approach of frailty explored in the Doetinchem Cohort Study." BMC geriatrics 17.1 (2017): 196.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 049

## KARACİĞER NAKLİNDE VE KRONİK VİRAL HEPATİTLİ HASTALARDA PROHEPCİDİN VE DEMİR PARAMETRELERİNİN DEĞİŞİMİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZLEM ÖZDEMİR<sup>1</sup>, MESUT AKARSU<sup>2</sup>, PINAR TOSUN TAŞAR<sup>3</sup>,  
FAİZE YÜKSEL<sup>4</sup>, AYLİN BACAĞOĞLU<sup>5</sup>, TARKAN ÜNEK<sup>5</sup>,  
FATİH DEMİRKAN<sup>6</sup>, SEDAT KARADEMİR<sup>5</sup>

1 İZMİR EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ –MEDİKAL ONKOLOJİ BÖLÜMÜ, İZMİR  
2 DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTE HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ – GASTROENTEROLOJİ BÖLÜMÜ,İZMİR  
3 -ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ-GERİATRİ BÖLÜMÜ,  
ERZURUM  
4 - DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTE HASTANESİ TIBBİ BİYOLOJİ BÖLÜMÜ, İZMİR  
5- DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTE HASTANESİ GENEL CERRAHİ BÖLÜMÜ, İZMİR  
6- DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTE HASTANESİ Ç HASTALIKLARI KLİNİĞİ –HEMATOLOJİ BÖLÜMÜ, İZMİR

**Giriş:** Son yıllarda demir hemostazının düzenlenmesinde rol alan yeni moleküllerin tanımlanması ile demir metabolizması hakkındaki bilgiler güncellenmiştir. Plazma demir düzeylerinin ve dokulardaki demir depolarının artışı ile sentezi uyarılan peptid yapısında küçük bir hormon olan hepsidin, makrofajlardan ve duodenal enterositlerden plazmaya demir salınımını azaltmaktadır. Karaciğerde sentezlenen ve demir regülasyonunda anahtar role sahip olan hepsidinin kronik viral hepatit, siroz ve nakil sonrası değişiminin araştırılması ve ayrıca hepsidin düzeyindeki değişimin karaciğer fonksiyon testleri, demir parametreleri ile ilişkisinin saptaması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Gastroenteroloji Polikliniği ve Karaciğer Nakil Polikliniğinde takip edilen kronik inaktif hepatit B (n: 31), kronik hepatit C (n: 30) ve bunlara bağlı dekompanse siroz gelişen hasta (n: 29) grupları ile HCV ya da HBV nedeniyle dekompanse siroz gelişip karaciğer nakli yapılan hastalar (n: 31) çalışmaya alınmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 18-70 y olup 83 tanesi erkek 38 tanesi kadındı.Yaş, cinsiyet, hemoglobin, AST, ALP, GGT, LDH, total billuribin; albumin, total kolesterol, HDL, serum demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır.Kronik İnaktif HBV ile HCV hastalarının karşılaştırılmış, hemoglobin, AST, ALP, albumin ve prohepsidin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmış (p < 0.05) olup prohepsidin düzeyi HCV olgularında daha fazla saptanmıştır. Kronik İnaktif HBV ile Karaciğer nakil hastaları karşılaştırıldığında hemoglobin, ALP, GGT, total billuribin, HDL, demir ve ferritin değerleri arasında anlamlı fark çıkmış olup (p < 0.05) ferritin, olgularında daha yüksek bulunmuştur. Prohepsidin özellikle kronik HCV olgularında yüksek saptanmıştır. Ferritinin gruplar arası dağılımına bakıldığında en fazla KC TX yapılan grupta saptanmış olduğunu, bunu sırasıyla siroz olguları, HCV ve kronik inaktif HBV hastalarının izlediği görülmekte olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p> 0.05).

**Sonuç:** Yapılan çalışmalarda karaciğer nakil öncesi serum ferritin düzeyinin karaciğer ilişkili mortalitede önemli olduğunu ve serum ferritin düzeyinin yüksek olduğu grubun genel sağkalım oranlarının ferritin düzeyi düşük olan gruba kıyasla daha kısa olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda HBV ya da HCV nedeniyle KC nakli yapılan hastaların AST ve ALT değerleri ile prohepcidin düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyon transplantasyon sonrası takip parametresi olarak prohepcidinin kullanılabileceğini ve ferritinin karaciğer nakil kararı verilmesi için kullanılan skorlama sistemine dahil edilmesi gerektiğini dair ipuçları sunmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Karaciğer nakli, kronik viral hepatit, prohepcidin.

### APPROACH TO DRESS SYNDROME ASSOCIATED WITH ALLOPURINOL USE IN A GERIATRIC PATIENT:

CAN SEVİNÇ<sup>1</sup>, PINAR TOSUN TAŞAR<sup>2</sup>, ELİF BÜYÜKKURT<sup>3</sup>

1. ATATURK UNIVERSITY HOSPITAL, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, DIVISION OF NEPHROLOGY

2. ATATURK UNIVERSITY HOSPITAL, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, DIVISION OF GERIATRICS

3. ATATURK UNIVERSITY HOSPITAL, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, ERZURUM

#### CASE PRESENTATION

A 65-year-old man presented to the emergency department with complaints of generalized itching, low-grade fever, and rash covering his body. He reported that the pruritus had started 10 days earlier. Three days after the onset of pruritus, he had also developed a fever of 39°C and rashes starting on the extremities and spreading over his entire body. On physical examination, his general condition was fair, body temperature was 38.7°C, pulse was 90/min, respiratory rate was 18/min, and arterial blood pressure was 130/85 mmHg. The patient reported that he had started allopurinol therapy due to hyperuricemia 1 month earlier. His family history was unremarkable.

At the time of presentation to the emergency department, his creatinine level was 6.59 mg/dL (0.67–1.17 mg/dL), white blood cell count was 23,000/ $\mu$ L (3,900–10,800/ $\mu$ L), neutrophil count was 16,300 (2,300–7,600), eosinophil count was 3000 (10–500), and leukocytosis, eosinophilia (13%), and atypical lymphocytes were detected in peripheral blood smear. Complete urinalysis revealed leukocyturia (53; 0–4), hematuria (32; 0–3), and no proteinuria. On abdominal ultrasound, kidney size, parenchymal echo, and collecting systems were normal bilaterally.

The patient was admitted to our ward with a preliminary diagnosis of renal failure and DRESS syndrome due to allopurinol use. The patient was started 40 mg/day methylprednisolone. The patient's skin lesions began to regress during follow-up and his steroid dose was tapered. The patient's creatinine level decreased to 1.24 mg/dL. His leukocytosis regressed, and his C-reactive protein and alanine aminotransferase levels decreased to within normal reference range. Following steroid therapy, the patient's fever gradually fell. The patient's pre-treatment and post-treatment values are summarized in Table 1.

**Table 1.** Comparison of the patient's laboratory values at presentation with post-steroid therapy and normal values

Laboratory variables	Pre-treatment values	Post-treatment values	Reference range
White blood cell count ( $\times 10^3/\mu$ L)	23.02	11.26	3.9–10.8
%Eosinophil	13.4	13	0.1–6.3
Hemoglobin (g/dL)	12.4	9.9	14.4–18.3
Erythrocyte sedimentation rate	4	5	0–20
C-reactive protein (mg/L)	48.1	6.89	0–5
Urea (mg/dL)	142	77	17–43
Blood urea nitrogen (mg/dL)	66.36	35.98	6–22
Alanine aminotransferase (U/L)	69	30	1–50
Aspartate aminotransferase (U/L)	37	24	1–50
Gamma-glutamyl transferase (U/L)	51	40	1–55
Creatinine (mg/dL)	6.59	1.24	0.67–1.17
Albumin (g/dL)	2.51	2.69	3.5–5.2



# SÖZEL BİLDİRİLER

## **CONCLUSION**

In conclusion, DRESS syndrome is a condition that presents with fever, rash, elevated liver function markers, and systemic symptoms. In addition, it should be remembered when initiating allopurinol therapy in patients with chronic kidney disease that they may develop DRESS syndrome.

S 051

## ASSOCIATION BETWEEN COGNITIVE DECLINE AND OSTEOPOROSIS IN THE OLDEST OLD PATIENTS

İBRAHİM İLERİ, CEMİLE ÖZSÜREKÇİ, CAĞATAY ÇAVUŞOĞLU,  
HATİCE ÇALIŞKAN<sup>1</sup>, RANA TUNA DOĞRUL<sup>1</sup>, FUNDA YILDIRIM,  
BURCU BİLALOĞLU<sup>1</sup>, BERNA GÖKER

DIVISION OF GERIATRIC MEDICINE, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE,  
GAZI UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, ANKARA, TURKEY

**Introduction:** With aging , there is a reduction in muscle mass, and bone mineral density (BMD). Low BMD is associated with Alzheimer's disease (AD) and its severity, also several studies have shown a relationship between low BMD and cognition in elderly women. Multiple factors have been postulated to explain the association between bone loss and cognitive decline in women, including estrogen exposure, apolipoprotein E4, depression and lifestyle factors such as physical activity, nutritional, dietary, and environmental factors.

The aim of the present study was to evaluate the association of BMD and cognitive impairment in the oldest old patients.

**Materials and Methods:** This study was performed at the Geriatrics Outpatient Clinic. Patients aged 80 years and older but not diagnosed with dementia were included in the study. Patients without BMD were excluded from the study. Cognitive functions were measured in all the participants using the mini-mental status examination (MMSE), a widely used screening test. Cognitive impairment was defined as an MMSE score of less than 24. All participants were assessed for BMD using dual-energy X-ray absorptiometry. A T-score  $\leq -2.5$  or lower indicates osteoporosis according to the World Health Organization Task Force for Osteoporosis. 120 patients were included in the study

**Results:** A total of 120 patients with a median age value of 83 (5) were included in the study. 48 (%40) patients were male and 72 (%60) patients were female. According to BMD score 54 patients (%45) had osteoporosis. Patients median MMSE score was 25 (7). 76 (%63) patients had normal MMSE score. 49 patients with normal MMSE score did not have osteoporosis. 27 patients with low MMSE score had osteoporosis and this was statistically significant ( $p=0,006$ ). Multivariate (independent) risk factors for low MMSE score in the oldest old patients were age,sex and osteoporosis.

**Conclusion:** We found that osteoporosis is associated with cognitive impairment in dementia-free oldest old, especially in women. Several factors may contribute to explain this association. Decreased food intake and changes in dietary patterns may occur in patients with cognitive decline and could potentially explain lower bone density in the low MMSE group. In addition to dietary deficiencies in microelements and nutrients, disturbances in microelement metabolism and exposure to high concentrations of some minerals are associated with both low bone mass and low MMSE . Both low BMD and poor cognitive function might be the result of some other process, such as low estrogen status.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 052

## HELİKOBAKTER PYLORİ ERADİKASYON TEDAVİSİNE DİRENÇLİ HASTALARDA PROBİYOTİKLERİN TEDAVİDE YERİ OLABİLİR Mİ?

BÜLENT KOCA<sup>1</sup>, SONAY ÖZDEMİR<sup>2</sup>

1 BAFRA DEVLET HASTANESİ, GENEL CERRAHİ SERVİSİ, SAMSUN  
2 GOP TAKSİM EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ, AİLE HEKİMLİĞİ SERVİSİ, İSTANBUL

**Amaç:** Lansoprazol+amoksisilin+klaritromisin kombinasyonu ile tedavi edilen ve helikobakter pylori eradikasyonu sağlanamayan dirençli hastalarda levofloxasin+amoksisilin+lansoprazol kombinasyonuna probiyotik eklenmesinin helikobakter pylori eradikasyonuna etkisinin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** 01,01,2015 ile 30,06,2019 tarihleri arasında endoskopi yapılan hastalardan alınan biyopsi sonucunda helikobakter (HBP) + olanlar lansoprazol+amoksisilin+klaritromisin (14 gün) tedavisi verilen hastalardan HBP eradikasyonu olmayan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. 1. Grup levofloxasin+amoksisilin+lansoprazol (14 gün), 2. Gruba levofloxasin+amoksisilin+lansoprazol+**Lactobacillus Acidophilus+ Bifidobacterium Animalis Subsp. Lactis** kombinasyonu (14 gün) ile tedavi edildi. Tedavi bitiminde gaitadan helikobakter antijeni bakılarak HBP eradikasyon durumu kayıt edildi. Tüm hastaların verileri SPSS programına kayıt edildi. İki grup arasındaki istatistiksel analizler ki-kare testi ile yapıldı.  $P < 0,05$  anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza 01,01,2015 ile 30,06,2019 tarihleri arasında endoskopi yapılan hastalardan alınan biyopsi sonucunda helikobakter + olan lansoprazol+amoksisilin+klaritromisin tedavisine dirençli olduğu saptanan 85 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 51 (16-90) idi. 84 hasta levofloxasin+amoksisilin+lansoprazol (Grup 1) ile ve 86 hasta levofloxasin+amoksisilin+lansoprazol+**Lactobacillus Acidophilus+ Bifidobacterium Animalis Subsp. Lactis** (Grup 2) ile tedavi edilmişti. Tedavilerin tamamlanması sonrasında yapılan gaitada HBP testi sonrasında grup 1 de 84 hastadan 73'ünde (%86,9) ve grup 2'deki 86 hastanın 79'unda (%91,8) HBP eradikasyonu sağlandığı görüldü. İki grup arasında HBP eradikasyonu açısından tedaviye probiyotik eklenen grup lehine anlamlı fark mevcuttu ( $p=0,041$ ).

**Tartışma ve Sonuç:** Helikobakter pylori eradikasyon tedavisinde dirençli hastalarda sık kullanılan protokollerden olan levofloxasin+amoksisilin+lansoprazol tedavisine **Lactobacillus Acidophilus+ Bifidobacterium Animalis Subsp. Lactis** içeren probiyotiklerin eklenmesi tedavinin başarısını anlamlı düzeyde arttırmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Helikobakter pylori, tedaviye direnç, probiyotik

S 053

## RUH SAĞLIĞI HİZMETLERİNE ULAŞIM YOLLARI, PSİKIYATRI HASTALARININ AİLE HEKİMLİĞİ UYGULAMASINI KULLANIMI VE AİLE HEKİMİ ALGISI

ELİF HİLAL ÜNVERDİ<sup>1</sup>, DUYGU AYHAN BAŞER<sup>2</sup>,  
MUSTAFA CANKURTARAN<sup>3</sup>, CENGİZ KILIÇ<sup>4</sup>

1 KOCAALİ YENİMAHALLE AİLE SAĞLIĞI MERKEZİ, SAKARYA

2 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI, ANKARA

3 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, GERIATRİ BİLİM DALI, ANKARA

4 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ANKARA

**Amaç:** Ruhsal hastalıklar dünya çapında engelliliğin, yeti yitiminin, iş gücü kaybının başlıca nedenlerinden biridir. Ruhsal hastalıkların yaygınlığının ve hastalık yükünün fazla oluşu, hastalıkların tanısı, tedavisi ve takibinde birinci basamağın önemini artırmaktadır. Bu çalışmada hastaların, ruh sağlığı hizmetlerine ulaşım yollarını, bu ulaşım yolunda aile hekimliği uygulamasını ne oranda kullandıklarını incelemek ve hastaların aile hekimlerinin ruhsal ve bedensel hastalıkların tedavisi konusunda yetkinlikleriyle ilgili algılarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

**Gereç-Yöntem:** Çalışma tanımlayıcı gözlemsel tipte bir çalışma olup Ocak 2018 ve Ağustos 2018 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinin ve bir eğitim ve araştırma hastanesinin psikiyatri polikliniklerine başvurmuş 265 hastanın katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Hastalara araştırmacılar tarafından hazırlanan anket formu yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanmıştır.

**Bulgular:** Hastaların ruhsal bir şikayetle ilk başvuru yeri olarak en az tercih ettiği grup aile hekimleri olmuştur (%6,8). Hastaların büyük çoğunluğu (%54,5) doğrudan psikiyatriste başvurmuştur. Bunu diğer uzman hekimler ve dini şifacılar izlemektedir. İlk başvuru noktası olarak aile hekimine başvurma anksiyete bozukluklarında diğer tanı gruplarına göre daha fazladır. Ruhsal hastalık tanısı aldıktan sonra ise aile hekimine başvuru yüksek orandadır. Hastaların çoğu (%76) bedensel hastalığı için aile hekimine başvurmuştur. Ruhsal hastalık tanısı aldıktan sonra, şizofreni tanılı hastalar arasında aile hekimine "psikiyatrik ilaçları yazdırmak için gitme", anksiyete bozuklukları tanısı olan hastalarda ise "ruhsal hastalığı hakkında danışmanlık almak için gitme" diğer gruplardan daha fazla bildirilmiştir. Aile hekiminin ruhsal hastalıklarla ilgili bilgisini yeterli bulan hastaların, ruhsal sorunlar için ilk olarak aile hekimine başvurma ihtimali atmaktadır. Aile hekimine başvurunun tedaviye başlamada gecikmeye yol açmadığı saptanmıştır. Tedaviye başvuruda gecikmenin büyük oranda "sorununu kendi halletmek istemek" ve "hastalığın kendiliğinden geçeceğini düşünmek" gibi tutumsal sorunlarla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu aile hekiminin bedensel hastalıklar konusundaki mesleki becerisini iyi bulurken, büyük çoğunluğunun aile hekimlerinin ruhsal hastalık becerisi hakkında fikri yoktur.

**Sonuç:** Ruhsal hastalığı olan kişilerin, aile hekimini ruhsal hastalıkların tedavisi konusundaki yetkileri, tedavi yetkinliği gibi alanlarda yeterince bilgili veya güvenli bulmadığı görülmektedir. Aile hekimlerinin ruhsal hastalıkların tedavisi konusunda yetkinleşmesini sağlayacak eğitimlerin sürekliliğinin sağlanması, yasal yetki ve sorumluluklarındaki belirsizliklerin ortadan kaldırılması, ruhsal hastalıkların etkili tedavilerinin olduğu, bu tedavilerin önemli bölümünün birinci basamakta yapılabileceği, aile hekimlerinin ruhsal hastalıklar konusunda güvenle başvurabilecek kişiler olduğu bilgisini yerleştirecek bir toplum eğitimi seferberliğinin başlatılması, toplum ruh sağlığına önemli katkı sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Ruh Sağlığı Hizmetleri, Psikiyatri Hasta, Aile Hekimliği Uygulaması, Aile Hekimi Algısı

S 055

## EVALUATION OF SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX IN HYPERTHYROID PATIENTS, HYPERTHYROID STATE AND EUTHYROID STATE AFTER TREATMENT

ELİF SEVİL ALAGÜNEY, GÖKNUR YORULMAZ

ESKİSEHIR OSMANGAZI UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, DIVISION OF ENDOCRINOLOGY

**Aim:** Hyperthyroidism occurs when the thyroid gland produces too much thyroid hormones. Hyperthyroidism can accelerate the body's metabolism, causing unintentional weight loss and a rapid or irregular heartbeat. In addition, inflammation of the thyroid gland—called thyroiditis—resulting from a virus or a problem with the immune system that temporarily cause symptoms of hyperthyroidism. In recent years, systemic immune-inflammation index (SII) is used as an objective inflammatory marker in malign patients or who has vasculitis. It is calculated by multiplying the platelet count by the number of neutrophils and divided by the lymphocyte count. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) is also used for assessing inflammatory process. The aim of this study was to evaluate the comparison of the systemic immune-inflammation index and neutrophil-lymphocyte ratio in hyperthyroidic state and euthyroid state of hyperthyroid patients.

**Materials and Methods:** We planned to evaluate 10 patients with hyperthyroidism in hyperthyroid and post-treatment euthyroid conditions and recorded the data of the patients consecutively. SII, neutrophil lymphocyte ratio, TSH (thyroid stimulant hormone), creatinine, ALT (alanine aminotransferase), and AST (aspartate aminotransferase) were analyzed.

**Results:** Euthyroid and hyperthyroid state results of patients are summarized in Table 1.

**Table 1.** Euthyroid and hyperthyroid state results of patients

	Hyperthyroid (mean)	Euthyroid(mean)	p
SII	558618,74	380816,31	0,770
NLR	1,6258	1,3970	0,922
AST	21,4	18,6	0,342
ALT	30,6	22,2	0,090
Creatinine	0,69	0,76	0,061
TSH	0,01	1,86	0,002

**Conclusion:** TSH were significantly different as expected. However, there were no significant differences for both SII and NLR in hyperthyroidic state and euthyroid state after treatment. Also, AST, ALT and creatinine are not significantly different after treatment. The reason for the lack of difference may be the small number of the patients included in the study. For this reason, more comprehensive studies are needed.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 056

## AKSİYEL SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARDA SERUM VİTAMİN D DÜZEYİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

NUH ATAŞ<sup>1</sup>, MEHMET YAŞAR<sup>2</sup>

1 GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI AD, ROMATOLOJİ BD  
2 ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI AD, ENDOKRİNOLOJİ BD

**Amaç:** Spondiloartrit (SpA), aksiyel ve periferik eklemleri tutan, HLA-B27 ile güçlü ilişki gösteren kronik, inflamatuvar hastalık grubudur. Vitamin D, kalsiyum ve fosfor metabolizmasında rol alan steroid bir hormon olup, doğal ve kazanılmış immünite üzerinde önemli etkileri vardır. Makrofaj, lenfosit ve dentritik hücrelerde vitamin D reseptörü bulunmaktadır. Vitamin D eksikliği inflamatuvar hastalıklara yatkınlığa ve daha ağır hastalık kliniğine yol açabilir. Bu çalışma ile aksiyel spondiloartrit (axSpA) hastalarında serum vitamin D düzeyi ve hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durum ile olan ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 2009 ASAS kriterlerine göre axSpA tanılı 52 hasta ve 30 sağlıklı kontrol dahil edildi. Eşlik eden inflamatuvar hastalık, renal, tiroid/paratiroid ve karaciğer hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ), fonksiyonel durumun değerlendirilmesinde Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) kullanıldı. Hastaların vitamin D düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP değerleri ölçüldü ve vitamin D düzeyine göre <10, 10-30 ve >30 ng/mL olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Hastaların (29 erkek/23 kadın) ortalama yaşı 35.8±11.3 idi. Medyan hastalık süresi 7 (çeyrekler arası aralık, ÇAA: 9) yıl idi. HLA B27, 38 hastada (%73) pozitif idi. Medyan BASDAİ 2,8 (ÇAA: 2,3), BASFI 1 (ÇAA: 1,3) idi (tablo 1). Hastaların 13'ü steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç, 3'ü salazopirin, 36'sı biyolojik tedavi almaktaydı. AxSpA'lı hastalarda vitamin D düzeyi (17,9±9,8 ng/mL), kontrol grubuna (24,3±8,1 ng/mL) göre daha düşüktü (p: 0.003). Vitamin D düzeylerine göre değerlendirildiğinde BASDAİ, BASFI ve ESH açısından fark yokken, CRP düzeyi vitamin D>30 ng/mL olan grupta daha düşüktü (P:0,031).

**Sonuç:** Vitamin D, immünomodülatör özelliklere sahip bir hormon olup sistemik skleroz, sistemik lupus eritematozis ve romatoid artrit hastalığının gelişimine katkıda bulunabilmektedir. Bizim çalışmamızda axSpA'da hastalık aktivitesi ile vitamin D düzeyi arasında ilişki bulunmazken, axSpA tanılı hastalarda düşük vitamin D düzeyi gözlemlendi. Vitamin D düzeyi yüksek grupta CRP düzeyinin düşük olması göz önünde bulundurulduğunda, vitamin D replasmanı inflamasyonun ve hastalığa bağlı hasar gelişmesinin azalmasına katkıda bulunabilir.

**Tablo 1:** Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri

	AxSpA (52)	Sağlıklı kontrol (30)	p
Yaş (yıl)	38.5±11.3	38.1±10.8	0.88
Cins (erkek/kadın)	29/23	18/12	0.70
Hastalık süresi, yıl	7 (9)		
B27	38 (73,1)		
BASDAİ, (ÇAA)	2,8 (2,3)		
BASFI, (ÇAA)	1 (1,3)		
VitD (ng/mL)	17,9±9,8	24,3±8,1	<b>0.003</b>
ESH, (ÇAA)	17 (19)		
CRP, (ÇAA)	4,3(7,4)		
Tedavi	SOAİİ	13	
	SLZPN	3	
	Biyolojik	36	

SLZPN: salazopirin, SOAİİ: steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç.

S 057

## DIYABET HASTALARINA VERİLEN EĞİTİMİN HASTALARIN HASTALIK ALGISI VE HASTALIK HAKKINDA BİLGİ DÜZEYLERİNE ETKİSİ

LEZAN KESKİN<sup>1</sup>, SEHER KIRAZ ERDAL<sup>2</sup>, GÖKNUR ÖZDEMİR<sup>2</sup>

1 MALATYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ENDOKRİNOLOJİ KLİNİĞİ, MALATYA  
2 MALATYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, DIYABET EĞİTİM HEMŞİRELİĞİ, MALATYA

**Giriş ve Amaç:** Ülkemizde ve dünyada sıklığı giderek artan ve ciddi bir sağlık sorunu haline gelen diyabet aynı zamanda kişinin bireysel eğitimi ile doğru yönlendirilebilecek ve tedavisinde başarı sağlanabilecek bir hastalıktır. Bu fikir ile yola çıkarak diyabet hastalarına verilen diyabet okulu eğitim programımızın bireyde yarattığı diyabet ile ilgili algıları ve eğitim sonrası hastalık hakkındaki bilgi düzeylerine etkisini belirlemeyi amaçladık.

**Yöntem:** Araştırma tek grup ön test- son test deneme öncesi modeli olarak yapılmıştır. Araştırma ya Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin ve Dahiliye kliniğinde yatarak tedavi alan ve polikliniklerine başvuran diyabet hastaları katılmıştır. Araştırmanın örneklemini ise herhangi bir örnekleme yöntemine gidilmeyerek bu hastalar arasından araştırmaya katılmayı kabul eden ve araştırma kriterlerini (çalışmaya katılmaya gönüllü, Diyabet hastalığı ile ilgili hiç eğitim almamış, en az 6 ay önce diyabet tanısı alan, iletişimi engelleyecek işitme ve görme sorunu olmayan, psikiyatrik sorunu olmayan, 18 yaş üstü olan hastalar) karşılayan 184 hasta oluşturmuştur. Veriler Aralık 2017-Nisan 2019 tarihleri arasında toplanmış ve verilerin elde edilmesinde Tanıtıcı Anket Formu, Hastalık Algısı Ölçeği, Hastalık Hakkında Bilgi Düzeyi Ölçekleri kullanılarak Ön test uygulanmıştır. Hastalara ön test uygulanmasından sonra; hastaların hastanede yatışları sırasında üç günlük süre boyunca toplam 6 saat süren Diyabet okulunda eğitimler verilmiştir. Eğitim uygulamasından sonra son test uygulaması yapılmıştır. Veriler toplanmaya başlamadan önce hastalardan sözlü ve yazılı onamları alınmıştır. Verilerin analizinde sayı, yüzdeler, ortalama, kare, bağımlı gruplarda t testi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Araştırmada hastaların yaş ortalaması  $49.72 \pm 8.3$  idi, hastaların %77.5'i evli, %47.5'i okuryazar, %75'i orta gelir düzeyinde, %47.5'i 11 yıldır diyabet tanısı almış, %40'ı İnsülin kullanıyordu. Hastaların eğitim öncesi ve sonrası süre akut /kronik, Duygusal temsiller, Sonuçlar, Süre (Döngüsel), Psikolojik Atıflar ve Risk etkenleri alt boyut puan ortalamalarının pozitif yönde azaldığı ve ön test- son test puanları arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ). Araştırmada eğitim öncesi ve sonrası Hastalık Hakkında Bilgi düzeyinin karşılaştırılması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

**Tartışma ve Sonuç:** TURDEP-2 çalışması ile ülkemizde diyabet hasta oranı en fazla il olma özelliği taşıyan Malatya (%21) için hastalara Diyabet okulunda uygulanan eğitim ile hastaların hastalık algılarını olumlu düzeyde etkilediği ve hastalık hakkında bilgi düzeylerini arttırdığı saptanmıştır. Sonuçlar hastaların glisemik parametrelerin düzelmesi ve hastaneye yatış sıklığının azalmasına katkıda bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet, Diyabet Okulu, Hastalık Algısı, Eğitim

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 058

## ANKARA'DA GEÇİCİ KORUMA STATÜSÜ ALTINDA YAŞAYAN 18-72 AY ARASI SURİYELİ ÇOCUKLARIN GELİŞİM DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

MELTEM TUĞÇE AYAS<sup>1</sup>, DUYGU AYHAN BAŞER<sup>1</sup>,  
MUSTAFA CANKURTARAN<sup>2</sup>, ELİF N. ÖZMERT<sup>3</sup>

1 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI, ANKARA

2 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI GERİATRİ BİLİM DALI,  
ANKARA

3 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, GELİŞİMSEL  
PEDIATRİ BİLİM DALI,

**Amaç:** Sığınmacı çocuklarda gelişimsel gecikmenin prevalansı hakkında yeterli literatür bilgisi yoktur. Bu çalışma ile Ankara'da geçici koruma statüsü altında yaşayan 18-72 aylık Suriyeli çocukların gelişim düzeylerini değerlendirmek sosyodemografik özelliklerini ve gelişimini etkileyebilecek risk faktörlerini tespit etmek; bu çocuklarla kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilen 18-72 ay arası Türk çocukların gelişim düzeylerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmada çalışma grubuna 1 Kasım 2018 – 1 Mart 2019 tarihleri arasında bir göçmen sağlığı birimine başvuran 18-72 ay arası Suriyeli sığınmacı çocuklar ile kontrol grubuna bir aile sağlığı merkezine başvuran 18-72 ay arası Türk çocuklar dahil edildi. Gelişim düzeyleri Denver II Gelişimsel Tarama Testi (DGTT) ile değerlendirildi ve boy, vücut ağırlığı, baş çevresi ölçümleri yapıldı. Anketin ilk bölümünde çocuğa, aileye ve bakım veren kişilere ait sosyodemografik özellikleri, formun ilerleyen kısmında ise çocuk gelişimini etkileyebileceği düşünülen risk faktörleri sorgulandı. Çalışma grubunda bu sorulara ek olarak savaş ve göç ile ilişkili risk faktörleri de sorgulandı.

**Bulgular:** Araştırmada kontrol ve çalışma grupları 60'ar kişiden oluşmaktaydı ve gruplar arasında yaş ve cinsiyet olarak farklılık yoktu.

Çalışma ve kontrol grubunda dahil edilen olgular arasında boy ve vücut ağırlığı persentil değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $p<0,05$ ).

Çalışma grubunun savaş ve göç ile ilişkili özelliklerine bakıldığında olguların %43,3'ünün savaş sırasında Suriye'de olduğu; %5'inin ölüme tanıklık ettiği belirlendi.

DGTT II sonucunda kontrol grubundaki çocukların yaşına göre %82,1'inin (46) normal, %10,7'sinin (6) şüpheli, %7,1'inin (4) anormal olduğu; çalışma grubunda ise yaşına göre %22,2 (12) olgunun normal, %33,3 (18) olgunun şüpheli, %44,4 (24) olgunun anormal olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0,000$ ).

DGTT II alanları incelendiğinde; ince motor alanda çalışma grubunda %51,9 olgunun yaşı ile uyumlu, %48,2 olgunun yaşına göre gecikmeli olduğu; kontrol grubunda ise %87,5 olgunun yaşı ile uyumlu, %17,8 olgunun ise yaşına göre gecikmeli olduğu, dil alanında çalışma grubunda %29,6 olgunun yaşı ile uyumlu, %70,3 olgunun yaşına göre gecikmeli olduğu; kontrol grubunda ise %80,4 olgunun yaşı ile uyumlu, %19,7 olgunun yaşına göre gecikmeli; kaba motor alanda çalışma grubunda %40,7 olgunun yaşa ile uyumlu, %59,2 olgunun yaşına göre gecikmeli olduğu; kontrol grubunda ise %75 olgunu yaşı ile uyumlu, %25 olgunun yaşına göre gecikmeli olduğu ve istatistiksel olarak her iki grup arasında 3 alanda da istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p<0,05$ ).



# SÖZEL BİLDİRİLER

**Sonuç:** Bu sonuçlar ışığında sığınmacı çocukların dünya geneli ile kıyaslandığında daha sık gelişimsel gecikme gösterdiği ve gelişimsel süreçleri aksamalarına neden olan zorla yerinden edilme sürecinin gelecek nesillere olan olumsuz etkisini en az düzeye indirmek adına; acil ve öncelikli olarak birinci basamakta gelişimsel taramaların yaygınlaşması ve erken aşamada sığınmacı çocuklarda gelişimsel gecikmelerin tespit edilip müdahale programlarının başlatılması, taramaların yapılması önerilmektedir.

S 059

## THE EFFECTS OF SALBUTAMOL AND LEVOSALBUTAMOL / IPRATROBIUM COMBINATION

ÖZGÜN İYİGÜN<sup>1</sup>, TUĞÇE UZAR<sup>2</sup>, ADEM DİRİCAN<sup>3</sup>, ŞEVKET ÖZKAYA<sup>4</sup>

1 BAHCESEHIR UNIVERSITY, FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, ISTANBUL, TURKEY.

2 MEDICAL STUDENT/INTERN, BAHCESEHIR UNIVERSITY, FACULTY OF MEDICINE, ISTANBUL, TURKEY.

3 SAMSUN MEDICALPARK HOSPITAL, DEPARTMENT OF PULMONARY MEDICINE, SAMSUN, TURKEY.

4 BAHCESEHIR UNIVERSITY, FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF PULMONARY MEDICINE, ISTANBUL, TURKEY.

### Introduction

Obstructive lung diseases including asthma, chronic bronchitis, and emphysema are the most common pulmonary diseases worldwide characterized by chronic airway inflammation and airway obstruction. They are characterized by reduced airflow related to increased resistance caused by airway narrowing(1). Spirometry is used as a complementary tool for diagnosis of obstructive lung diseases. Therefore, spirometry helps make a diagnosis by differentiating between obstructive lung diseases, such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and restrictive lung disorders, such as interstitial pneumonia(2). The bronchodilator test is a method for measuring the changes in lung capacity after inhaling a short-acting bronchodilator drug that dilates the airway. In this study, we aimed to compare the effects of salbutamol and levosalbutamol / ipratrobium combination on early reversibility in patients with obstructive airway disease.

### Materials and Methods

Patients admitted to the Bahcesehir University, Faculty of Medicine, Department of Pulmonary Medicine and meeting the inclusion criteria specified below were evaluated:

- I. Symptomatic patients (cough, dyspnea, and/or wheezing);
- II. Obstructive breath sounds on chest auscultation;
- III. Presence of airway obstruction in spirometry(FEV1/ FVC  $\leq$ 70% of expected);
- IV. Patients who had never used bronchodilators before, or;
- V. Patients who had not received short-or long-acting inhaled bronchodilator therapy within the recent 12 hours.

The study was performed in accordance with the ethical principles in the Good Clinical Practice guidelines, in addition to applicable local regulatory requirements, and the protocol was approved by local ethics review boards. All the patients read the patient information form about the study procedure, and written informed consents were obtained.

### Pulmonary function test and reversibility assessment

The basal FEV1 and FEV1/FVC values were measured using the MIR MiniSpir PC-Based USB Spirometer by the same physician following a 30-min resting period in an outpatient clinic setting. The test must be performed in the seated position, when the nose is clamped and nasal respiration is hindered. The patients performed the forced expiratory maneuver at least three times and the maximum FEV1 value was recorded as the basal value.

### Reversibility test

The patients were randomized into two groups according to receiving bronchodilator drug. Following baseline spirometry, subjects inhaled Group I-salbutamol (Ventolin® 100 mcg inhalation aerosol, total dose 400 mcg, GlaxoWellcome,UK) and and Group II-levosalbutamol / ipratrobium combination (Ipralev® 50/20 mcg, inhalation aerosol,

# SÖZEL BİLDİRİLER

total dose 200/80 mcg, Neutec, Turkey) administered using a pressurised metered-dose inhaler with a spacer. Then, the spirometry was performed 15 min later. Reversibility levels were evaluated as the absolute change in FEV1 and the percentage of change from the initial FEV1, calculated as  $FEV1 \% \Delta_{init}: \text{post FEV1} - \text{pre FEV1} / \text{pre FEV1} \times 100$  (according to American Thoracic Society guidelines) and bronchial reversibility is defined as a drug-induced increase in FEV1 of  $\geq 200$  mL and  $\geq 12\%$  baseline.

## Statistical assessment

Results are presented as means  $\pm$  standard errors of means.  $P < 0.05$  was considered significant. Descriptive group data were compared using the unpaired Student t-test and Pearson chi-square test.

## Results

Totally 42 patients were evaluated, consecutively. The characteristics of patients are shown in Tables 1. The mean age of patients was  $59.1 \pm 16.6$  years and the male-to-female ratio was 33/9. The baseline pulmonary function test results were mean FVC;  $2329 \pm 1125$  mL and  $63.9\% \pm 21.3\%$ , mean FEV1;  $1463 \pm 808$  mL and  $49.5\% \pm 19.5\%$ , mean FEV1/FVC;  $61.7\% \pm 7.7\%$ . In all of patients, the absolute change and percentage of change in FEV1 were  $191 \pm 156$  mL and  $15.1\% \pm 13.6\%$ . The reversibility was positive in 23(54.8%) of patients.

**Table 1.** The characteristics of patients

Characteristics	Values
<b>Patients no</b>	42
<b>Age; mean years <math>\pm</math>SD</b>	$59.1 \pm 16.6$
<b>Male/Female</b>	33/9
<b>Smoking status(n,%)</b>	
mean pack years $\pm$ SD	$28.8 \pm 19.2$
non-smoker	10(23.8)
current smoker	15(35.7)
ex-smoker	17(40.5)
<b>Spirometry Results</b>	
FVC	
mL $\pm$ SD	$2329 \pm 1125$
%pred-mean $\pm$ SD(min-max)	$63.9 \pm 21.3(26-110)$
FEV1	
mL $\pm$ SD	$1463 \pm 808$
%pred-mean $\pm$ SD(min-max)	$49.5 \pm 19.5(24-95)$
FEV1/FVC; %pred-mean $\pm$ SD(min-max)	$61.7 \pm 7.7(40.5-70)$
<b>Reversibility</b>	
Yes(n,%)	23(54.8)
<b>FEV1 change</b>	
abs $\Delta$ -mL	$191 \pm 156$
%init;mean $\pm$ SD(min-max)	$15.1 \pm 13.6(0-47)$

We aimed to compare the effects of salbutamol(Group I) and levosalbutamol/ ipratrobium(Group II) combination on early reversibility. The test results and comparisons of groups are shown in Table 2. There was no significant difference in demographic data and baseline pulmonary function test results between two groups. The changes of absolute and percentage values of mean FEV1 were  $159 \pm 118$  mL,  $12.2\% \pm 11.4\%$  in salbutamol(Group I) group and  $233 \pm 191$  mL,  $18.8\% \pm 15.6\%$  in levosalbutamol/ ipratrobium(Group II) combination( $p=0.025$  and  $0.048$ , respectively). Also, they were statistically significant. The reversibility test was positive in 13(54.1%) of patients in salbutamol(Group I) and 10(55.5) in levosalbutamol/ ipratrobium(Group II) combination( $p=0.929$ ). There was no statistically significant for reversibility results between two groups.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Table 2.** The spirometry test results and comparisons of group I and II

Characteristics	Grup I	Grup II	p
<b>Patients no(n,%)</b>	24( 57.1 )	18(42.9)	
<b>Age; mean years <math>\pm</math>SD</b>	57.9 $\pm$ 18.8	60.7 $\pm$ 13.4	0.307
<b>Male/Female</b>	19/5	14/4	0.914
<b>Smoking</b>			
mean pack years $\pm$ SD	27.9 $\pm$ 20.7	30 $\pm$ 17.6	0.317
<b>Spirometry Results</b>			
FVC			
mL $\pm$ SD	2478 $\pm$ 1181	2131 $\pm$ 1046	0.703
%pred-mean $\pm$ SD	68.8 $\pm$ 20.6	57.2 $\pm$ 21.1	0.775
FEV1			
mL $\pm$ SD	1505 $\pm$ 866	1406 $\pm$ 743	0.675
%pred-mean $\pm$ SD	51.5 $\pm$ 20.8	46.7 $\pm$ 17.9	0.556
FEV1/FVC			
%pred-mean $\pm$ SD	59.3 $\pm$ 8.6	64.8 $\pm$ 5	
<b>Reversibility</b>			
Yes(n,%)	13(54.1)	10(55.5)	0.929
<b>FEV1 change</b>			
abs $\Delta$ -mL	159 $\pm$ 118	233 $\pm$ 191	0.025*
%init;mean $\pm$ SD	12.2 $\pm$ 11.4	18.8 $\pm$ 15.6	0.048*

## Discussion

We know that, short and long action bronchodilator drugs can be used for the reversibility test and the combining bronchodilators with different mechanism and duration of actions may increase the degree of bronchodilation with equivalent or lesser side effects(3,4). Salbutamol and combining salbutamol with ipratrobium are the most common bronchodilators for reversibility test. With the availability of levosalbutamol, the R isomer of salbutamol which is more efficacious than racemic salbutamol in terms of improvement of PEFR,SP02and has less adverse effects like tachycardia and hypokalemia; the fixed dose combinations of levosalbutamol and ipratropium bromide are used. These require lesser concentrations of ipratropium bromide (50mcg versus 100mcg) to achieve similar effects on Bronchodilation. Ipratropium when added in combination with levosalbutamol resulted in improved maximal airflow and improvement in airflow was more long lasting(5). Kamshette et al, suggested the suggests that combination of inhalational therapy with levosalbutamol and ipratropium bromide is more beneficial than either of the agents used alone, in their study(6). Ipratropium when added in combination with levosalbutamol resulted in improved maximal airflow and improvement in airflow was more long lasting(7,8). In our study, the reversibility positive patients numbers were similar between two groups. However, the changes of absolute and percentage values of mean FEV1 were 159 $\pm$ 118 mL, 12.2% $\pm$ 11.4% in salbutamol(Group I) group and 233 $\pm$ 191mL, 18.8% $\pm$ 15.6% in levosalbutamol/ ipratrobium(Group II) combination(p=0.025 and 0.048,respectively). Also, they were statistically significant. The levosalbutamol/ ipratrobium combination is provide the more increasing in FEV1 values than salbutamol alone.

In conclusion; we reported the combination of inhalational therapy with levosalbutamol and ipratropium bromide is more beneficial than salbutamol used alone for early reversibility test in patients with obstructive lung diseases

## References

1. Ozkaya S, Dirican A, Tuna T. The objective evaluation of obstructive pulmonary diseases with spirometry. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Aug 25;11:2009-15.
2. Sim YS, Lee JH, Lee WY, et al. Spirometry and Bronchodilator Test. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2017 Apr; 80(2): 105-112.

# SÖZEL BİLDİRİLER

3. Ozkaya S, Dirican A, Tuna T. The effects of long-acting  $\beta_2$ -agonists plus inhaled corticosteroids for early reversibility in patients with airway obstruction. *J Thorac Dis* 2013;5(4):461-465.
4. Global initiative for chronic obstructive lung disease, global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease , updated 2014.
5. Patel M, Thomson NC, levosalbutamol for COPD:treatment evaluation, expert opinion on pharmacotherapy,2012.
6. Kamshette YB, Kamshette SY. Study Of Combination Therapy With Ipratropium Bromide And Levosalbutamol In Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Nat J Int Res Med* 2015; 6(3):60-63.
7. Maiti R, Prasad CM, racemic salbutamol and levosalbutamol in mild persistent asthma: comparative study of efficacy and safety, *Indian journal of pharmacology*,2011.
8. Onoue S, Misaka S, Kawabata Y and Yamada S. New treatments for chronic obstructive pulmonary disease and viable formulation/device options for inhalation therapy. *Expert Opin. Drug Deliv* 2009;6:793-811.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 060

## ÇOKLU ANTİBİYOTİK DİRENCİ OLAN HASTANE KAYNAKLI ACINETOBACTER BAUMANNII, KLEBSIELLA PNEUMONIAE VE PSEUDOMONAS AERUGINOSA İZOLATLARINDA TİGESİKLİN DUYARLILIĞININ İN-VİTRO ARAŞTIRILMASI

TUĞBA ÇAKIROĞLU

BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ MİKROBİYOLOJİ A.B.D

Antibiyotik direnci hastanelerde, özellikle de yoğun bakım ünitelerinde ciddi mortalite-morbidite artışına yol açmakta, geliştirilen az sayıdaki antibiyotiğe karşı gelişebilen direnç de zaman içerisinde yüksek oranlara ulaşabilmektedir. Bu antibiyotiklerden biri olan tigesiklin, minosiklin derivativesi, semisentetik bir glisilsiklidir. Yoğun bakım ünitelerinde gelişen infeksiyonlarda direnç sorunu yaratan başlıca etkenler arasında Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter baumannii yer almaktadır. Çalışmamızda 78'i yoğun bakım ünitesinde, 18'i serviste tedavi gören, yaşları 22-91 arasında değişen, 54'ü erkek ve 42'si kadın toplam 96 hastaya ait farklı klinik örneklerden izole edilen Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter baumannii izolatlarında tigesiklin duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde Food and Drug Administration (FDA) kriterleri kullanılmıştır. Çalışmamızda tigesiklinin beklenildiği gibi Pseudomonas cinsi bakterilere etki etmediği görülmüş olup, Klebsiella pneumoniae'de % 69, Acinetobacter baumannii'de % 40 oranlarında direnç saptanmıştır. K. pneumoniae ve A. baumannii suşlarındaki yüksek tigesiklin direnç oranları, alınması gereken tedbirler konusunda uyarıcı niteliktedir.

**Anahtar Sözcükler:** Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae, tigesiklin

### GİRİŞ

Bakterilerde çeşitli antibiyotiklere karşı direncin ortaya çıkışı ile özellikle yoğun bakım ünitelerinde mortalite oranı artmakta, aynı zamanda bu sorun halk sağlığı açısından da sorun teşkil etmektedir. (1) Pseudomonas ve Acinetobacter (15, 16) türlerinde birçok etkin antibiyotiğe karşı, enterik grupta ise karbapenemler hariç tüm gruplara karşı direnç gözlenmektedir (4). Son yıllarda yapılan çalışmalarda Acinetobacter türlerinin RND tip eflux sistemiyle tigesikline de direnç geliştirdiği saptanmıştır. (5, 13, 14) Çoklu ilaca dirençli Klebsiella suşlarının ise tet A mutasyonu ile tigesikline direnç geliştirdikleri saptanmıştır. (6)

Tigesiklin, tetrasiklin grubundan bir glisilsiklidir ve minosiklinin sentetik bir türevidir. Etkisini protein sentezini ribozom düzeyinde inhibe ederek göstermektedir (7,8). Parenteral uygulamadan sonra tüm vücut sıvılarına hızlı ve iyi dağılım gösterir. Pseudomonas'lara etkili olmadığı bildirilen tigesiklin, yapılan faz II ve faz III çalışma sonuçlarına göre Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae, Streptococcus anginosus, Streptococcus pyogenes ve Bacteroides fragilis'in etken olduğu komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında; Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Klebsiella oxytoca, K. pneumoniae, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus, Clostridium perfringens ve Peptostreptococcus micros'un etken olduğu komplike batın içi infeksiyonlarında etkili bulunmuştur. (7)

### AMAÇ

Bu çalışmada çoklu ilaç direnci olan, yoğun bakım ve servis hastalarının çeşitli örneklerinden izole edilen Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii ve Klebsiella pneumoniae'nin suşlarının tigesiklin duyarlılık oranlarının saptanması amaçlanmıştır.

# SÖZEL BİLDİRİLER

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Haziran 2018-Mart 2019 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na yoğun bakım ünitesi ve servislerden gönderilen çeşitli klinik örneklerde üreyen, çoklu antibiyotik direnci olan 26 adet *Klebsiella pneumoniae*, 59 adet *Acinetobacter baumannii*, 11 adet *Pseudomonas aeruginosa* suşu dahil edilmiştir. Bakterilerin tanımlanmasında VİTEK 2 otomatize sistem (Biomeriux, Fransa) kullanılmıştır. Tigesiklin duyarlılığını belirlemede disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. 0,5 Mc farland bulanıklığında hazırlanan bakteri süspansiyonları Mueller Hinton agara (Oxoid, İngiltere) ekildikten sonra 15 µg tigesiklin diski (Oxoid, İngiltere) yerleştirilmiş ve 37 °C'de 24 saat inkübe edilmiştir. (9, 10) Tigesiklin duyarlılığı Food and Drug Administration (FDA) kriterlerine göre; zon çapı ≥ 19 mm duyarlı, 15-18 mm orta duyarlı, ≤ 14 mm dirençli olarak kabul edilmiştir. (11) Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 17 paket programında Ki-kare testi kullanılmıştır.

## BULGULAR

*P. aeruginosa* suşlarında tigesiklin duyarlılığının olmadığı bilinmektedir. Çoklu antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında %60, *K. pneumoniae* suşlarında % 31 oranlarında tigesiklin duyarlılığı saptanmıştır. Orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir. *A. baumannii* suşlarının tigesikline, *K. pneumoniae* suşlarından daha duyarlı olduğu gösterilmiştir ( $p=0,015$ ). Sonuçlar Tablo'da verilmiştir.

**Tablo.** Çoklu antibiyotik dirençli *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarında tigesiklin direnç oranları [n(%)]

Tigesiklin	<i>A. baumannii</i> (59)	<i>K. pneumoniae</i> (26)	<i>P. aeruginosa</i> (11)
dirençli	16 (27)	16 (61)	11 (100)
orta duyarlı	8 (13)	2 (8)	
duyarlı	35 (60)	8 (31)	

## TARTIŞMA

*Acinetobacter* türleri çeşitli çevresel ortamlarda yaşayabilen mikroorganizmalardır, dış ortamda uzun süre canlı kalabilmesi ve kuruluğa direnç göstermesinden dolayı önemli bir fırsatçı infeksiyon etkenidir. *Acinetobacter* türleri nadiren toplum kökenli infeksiyonlara neden olurken; sıklıkla nosokomial infeksiyonlardan izole edilmekte ve antibiyotiklere karşı direnç geliştirmektedirler. (3, 19, 20, 21) Çetin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada izole edilen *Acinetobacter* suşlarının klinik örnekler göre dağılımlarına bakıldığında, en sık trakeal aspirat ve yara örneklerinden izole edildiği, bunu kan ve idrar örneklerinin izlediği görülmüştür (12). *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde yeni seçenek ilaç olarak değerlendirilen tigesiklin, Türkiye'de 2008 yılında klinik kullanıma girmiş olup tetrasikline benzerlik gösteren geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (7, 8, 12, 17). Yapılan çok sayıdaki çalışmada *Acinetobacter* türlerinin tigesiklin duyarlılığına ilişkin farklı sonuçlar bildirilmiştir. Altunok ve ark.'nın (18) çalışmasında % 37.7 gibi yüksek bir tigesiklin direnç oranından bahsedilirken, Öksüz ve ark.(19) % 5.5 oranında tigesiklin direnci saptamışlardır. Bölgemizde yapılan çalışmalarda Kurtoğlu ve ark.(20) tigesiklin direncini 2009 ve 2010'da % 12 ve % 21 olarak, Özdemir ve ark. (21) ise tigesiklin direnç oranını 2008 yılı için % 1 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda *A. baumannii* suşlarındaki tigesiklin direnç oranı % 27 olarak saptanmış olup, bu yüksek direncin çalışmaya dahil edilen suşların çoklu antibiyotik dirençli olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Günümüzde çoklu antibiyotik direnci olan *Klebsiella* türleri tüm dünyada ciddi tedavi sorunlarına neden olmaktadır. 2018'de Yunanistan'da yapılan bir çalışmada *Klebsiella* bakteriyemisi olan 224 hatanın % 46.4'ü colistin, % 29.5'i tigesikline dirençli bulunmuştur. PCR ile yapılan çalışmada 199 izolatin blaKPC geni taşıdığı saptanmıştır. (6, 22)

## SONUÇ

Karbapenemaz üreten ve üretmeyen hasta örneklerinden izole edilen *Klebsiella* suşları kıyaslandığında, tigesiklin direncinin karbapenemaz üreten *Klebsiella* suşlarında daha çok olduğu gösterilmiştir. (2, 22) Çalışmamızda *K. pneumoniae* suşlarındaki tigesiklin direnç oranı % 61 olarak saptanmış olup *A. baumannii* suşlarından bile çok daha yüksek olan bu direnç oranı, alınması gereken tedbirler konusunda uyarıcı niteliktedir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

## TEŞEKKÜR

Çalışmada kullanılmış olan bakteri suşlarının temin edildiği Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na teşekkürlerimizi sunarız.

## KAYNAKLAR

1. Journal of hospital infection impact of active surveillance and infection control measures on carbapenem resistant Gram negative bacterial colonization and infections in intensive care. 4August 2018 pages: 396-404
2. Vila. J & Pachion. J Acinetobacter baumannii resistant to everything. What should we do? Clinical microbiology infec. 17, 955-6 (2011)
3. Durante-Mangoni, E. And Zarrilli, R. Global spread of drug resistant Acinetobacter baumannii molecular epidemiology and management of antibacterial resistance. Future Microbiology 6, 407-22 (2011)
4. Souli M. Kontopidou FV, Koratzanis E et al: in vitro activity of tigecycline against multi-drug resistant, including pan-resistant Gram negative and Gram positive clinical isolates from Greek hospitals, Antimicrob Agents Chemotherapy 2006: 50 (9) 3166-9
5. Journal of antimicrobial chemotherapy 2018 73: 1501-1508 doi:10.1093/jac/dky083 Front-Microbiology 05 April 2018
6. The Rapid Emergence of Tigecycline resistance in bla-KPC2 tlarboring Klebsiella pneumoniae, as mediated in vivo by mutation in tetA during Tigesiklin treatment.
7. <http://www.tigacil.com>
8. Saltoğlu N: Acinetobacter baumannii inf.ted. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve inf. Hast. (KLİMİK) kongresi kitabı s 204-7 Antalya 2007
9. [www.eucast.org](http://www.eucast.org)
10. <https://tmc-online.org>
11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>
12. Çetin ES, Kaya S, Tetik T, Cicioğlu Arıdoğan B. Klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter baumannii suşlarının örneklere göre dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2006; 20(4):202-5.
13. Işık G. Acinetobacter baumannii virülansının açıklanmasında güncel yaklaşımlar, Mikrobiyol Bul 2011;45(2):371-80.
14. Mansur A, Kuzucu Ç, Ersoy Y, Yetkin F. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde 2008 yılında yatan hastalardan izole edilen Acinetobacter suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2009;23(4):177-81.
15. Yavuz MT, Şahin İ, Behçet M, Öztürk E, Kaya D. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter baumannii suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2006;20(2):107-10.
16. Akın FO, Bayram A, Balcı İ. Çoğul dirençli Acinetobacter baumannii izolatlarında kolistin, polimiksin B ve tigesiklin direncinin saptanmasında disk difüzyon, E-test ve buyyon mikrodilüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması, Mikrobiyol Bul 2010;44(2):203-10.
17. Kuşçu F, Öztürk D, Tütüncü EE ve ark. Çoğul antibiyotik dirençli Acinetobacter baumannii izolatlarında tigesiklin duyarlılık oranlarının E test yöntemiyle araştırılması, Klimik Derg 2009;22(2):48-51.
18. Altunok ES, Koç MM. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen Acinetobacter suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması, ANKEM Derg 2014;28(1):1-7. <http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2014.001>
19. Öksüz L, Gürler N. Klinik örneklerden izole edilen çoğul dirençli Acinetobacter baumannii suşlarında kolistin, polimiksin B ve tigesiklinin in vitro etkinliği, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2012;42(1): 32-8.
20. Kurtoğlu MG, Opuş A, Kaya M, Keşli R, GüzelantA, Yüksekaya Ş. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter baumannii suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010), ANKEM Derg 2011;25(1):35-41.
21. Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug-resistant Acinetobacter baumannii isolated from ventilator-associated pneumonia International Journal of Antimicrobial Agents Volume 32, Issue 1, July 2008, Pages 29-32
22. Molecular epidemiology and risk factors for colistin- or tigecycline-resistant carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infection in critically ill patients during a 7-year period Diagnostic Microbiology and Infectious Disease Volume 92, Issue 3, November 2018, Pages 235-240



# SÖZEL BİLDİRİLER

S 061

## İNSÜLİN DİRENCİNDE ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN BİR BELİRTECİ OLARAK ASİMETRİK DİMETİLGİNİNE VE GHRELİN SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ

ALPASLAN KARABULUT<sup>1</sup>, EMRE AVCI<sup>2</sup>

1 HİTİT ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ABD, ÇORUM  
2 HİTİT ÜNİVERSİTESİ, FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK BÖLÜMÜ, ÇORUM

**Amaç:** İnsülin direnci (IR) dünya çapında kardiyovasküler hastalıklar için önde gelen risk faktörlerinden biridir. Artan kan şekeri, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece, hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte ortaya çıkar. Bu özellik, insülin direncinin en önemli tablosudur. Bu süreçte görev alan moleküllerden biri olan ghrelin, mideden sentezlenen bir peptid yapısında moleküldür. Azalan ghrelin seviyelerinin insülin direnci ve diyabet riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Asimetrik dimetilarginin (ADMA) ise asimetrik metillenmiş proteinin ürünüdür. ADMA, L-arginin aminoasidinin homolojisini gösterir ve nitrit oksid sentetazın rekabetçi inhibitörüdür. Tip 2 diyabet veya IR olan hastalarda endotel disfonksiyonunun ana mekanizması, artmış dislipoproteinemi ve reaktif oksijen türleridir. Bu nedenle çalışmamızda, IR tanısı almış hastalarda ghrelin ve ADMA düzeylerinin belirlenmesi amaçlandı ve bu parametrelerin koroner arter hastalığında risk durumu değerlendirilmesi planlandı.

**Yöntem:** Çalışma grupları, IR olan 48 hasta ve IR olmayan 45 sağlıklı kontrol grubundan oluşturuldu. Serum ADMA düzeyleri HPLC yöntemiyle, ghrelin düzeyleri ise elisa yöntemi ile belirlendi.

**Bulgular:** ADMA düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti. ADMA ve IR parametreleri arasında güçlü bir ters korelasyon vardı ( $r = -0,682$ ). Ghrelin seviyeleri anlamlı ölçüde düşük idi. IR hastalarında ghrelin seviyeleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Elde edilen veriler desteklemektedir ki, hiperinsülinemi veya hiperlipidemi ADMA üretimini stimüle ederek kardiyovasküler hastalıklar açısından risk teşkil eden endotel disfonksiyonu oluşturmaktadır. Ghrelin ateroskleroz ilerleyişini engelleyerek ve damar enflamasyonunu baskılayarak kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu bir etki oluşturmaktadır. Sonuç olarak, IR olan hastalarda ghrelin ve ADMA düzeyleri koroner arter hastalığı gelişme riskini değerlendirmek için önemli belirteçler arasında yer almaktadır.

S 062

## AKSİLLER LENFADENOPATİLERE YAKLAŞIM: 14 VAKALIK TEK MERKEZ TECRÜBESİ

HİLMİ ANIL DİNÇER

ATATÜRK GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ, GENEL CERRAHİ

**Giriş:** Öykü ve fizik muayene (FM) sonrası etyolojisi belirlenemeyen periferik lenf nodları (LN) çoğu zaman tanısız ikilem yaratmaktadır. Patolojik lenfadenopatiler (LAP) birçok hastalık sebebiyle ortaya çıkabilmektedir (Libman, Generalized lymphadenopathy. 2.48-58). LN'lerin lokalizasyonlarına göre sınıflandırılması, etyolojiyi tanımlamaya yardımcı olmaktadır. Aksiller LAP'ların sebepleri benign ve malign olarak ikiye ayrılmaktadır ve benign sebepler daha sık görülmektedir. En sık benign sebepler infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklardır ve en sık histopatolojik tanı reaksiyoner LN olarak saptanmaktadır (Yang, Suen and Metreweli, Mammographic, sonographic and histopathological correlation of benign axillary masses. 52.130-135). Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit, sarkoidoz, silikon meme implantları ve dövmelemler de aksiller LAP sebepleri arasında yer almaktadırlar (Görkem and O'Connell, Abnormal axillary lymph nodes on negative mammograms: causes other than breast cancer. 18.473-9). Anormal aksiller LAP'ların en sık malign sebebi meme kanseridir. Diğer malign sebepler ise lenfoma, malign melanom, akciğer, mide ve over kanseridir (Shetty and Carpenter, Sonographic evaluation of isolated abnormal axillary lymph nodes identified on mammograms. 23.63-71).

**Amaç:** Bu çalışmada Genel Cerrahi polikliniğine başvuran veya yönlendirilen ve anormal aksiller LN saptanarak biyopsi yapılan 14 hastanın demografik ve patolojik özellikleri tartışılacaktır.

**Materyal Metod:** Bu çalışmada 01/05/2018-01/09/2019 tarihleri arasında aksiller LN biyopsisi yapılan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

**Sonuçlar:** Hastaların kadın erkek oranı 1.3/1'di. Ortanca hasta yaşı 59.5 yıldır (minimum-maksimum: 25-84 yıl). Seviz hasta görüntülemelerle tespit edilen aksiller LAP etyolojisinin araştırılması amacıyla yönlendirilmişken, 6 hasta ise koltuk altında ele gelen şişlik şikayetiyle polikliniğe başvurdu. On hastada unilateral, 4 hastada ise bilateral aksiller LAP saptandı. Hastaların 4'ünde bilinen malignite mevcut iken, kalan 10 hastada malignite mevcut değildi. On üç hastada palpable LN mevcuttu. On bir hastaya eksizyonel biyopsi yapılırken, 3 hastaya insizyonel biyopsi yapıldı. En sık ultrasonografi (USG) bulguları, LN'de boyut artışı ve korteks kalınlaşması idi. USG ile anormal LAP tespit edilen 11 hastada ortalama LN çapı 3,01 cm idi. Hastaların 7'sinde patoloji sonucu reaksiyoner hiperplazi olarak raporlanırken, kalan 7'sinde ise malignite saptandı. Reaksiyoner hiperplazi saptanan hastaların 2 tanesine tüberküloz lenfadeniti tespit edildi. Tespit edilen maligniteler sırasıyla lenfoma (%57.1), akciğer kanseri metastazı (%28.5) ve meme kanseri metastazı (%14.2) idi.

**Tartışma:** Aksiller LAP ile başvuran hastalarda detaylı hikaye ve FM'nin yanı sıra görüntüleme yöntemleri de tanıda kullanılmalıdır. Tanıda mamografi, USG ( $\pm$ doppler), bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon tomografisi kullanılabilir. Yuvarlak şekil, yağlı hilus kaybı ve korteksin fokal kalınlaşmasıyla ( $\geq 3$  mm) oluşan eksantrik genişleme malignite için kuvvetli USG belirteçleri iken lenf nodu çapının malignite göstermek adına güvenilir bir belirteç olmadığı belirtilmiştir (Kim and Park, Clinical importance and sonographic features of nonpalpable axillary lymphadenopathy identified on breast sonography in patients without malignancy. 34.2193-2202, Esen, Ultrasound of superficial lymph nodes. 58.345-359). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde en sık USG bulgusu LN'de korteks kalınlaşması idi. Tanıda altın standart yöntem LN'nin histopatolojik incelemesidir. Biyopsinin şekline de muhtemel etyolojiye ve hastanın genel durumuna göre karar verilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi sık

# SÖZEL BİLDİRİLER

kullanılır ancak yanlış negatiflik oranı yüksektir ve hücre mimarisini göstermemesi nedeniyle lenfoma tanısında yetersiz kalmaktadır. Kor iğne biyopsisi doku mimari yapısının incelenmesine nispeten izin vermektedir. Açık biyopsi ise özellikle lenfoma şüphesi olan hastalarda önerilmektedir (Amador-Ortiz, Chen, Hassan, Frater, Burack, Nguyen and Kreisel, Combined core needle biopsy and fine-needle aspiration with ancillary studies correlate highly with traditional techniques in the diagnosis of nodal-based lymphoma. 135.516-524). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde insizyonel ve eksizyonel olarak açık biyopsi şeklinde yapılmıştır. Literatürde anormal aksiller LAP'larda en sık histopatolojik tanı reaksiyoner hiperplazi olarak belirtilmekte iken bizim çalışmamızda reaksiyoner hiperplazi ve malignite eşit oranda saptanmıştır. Bu durum hasta sayısı azlığına bağlı ortaya çıkmış olabilir. Yine literatürde en sık malign sebep meme kanseri ve ikinci sırada lenfoma iken bizim çalışmamızda ise en sık malign sebep lenfoma olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak aksiller LAP saptanan hastalarda mutlaka detaylı FM yapılmalı, şüphelenilen LN radyolojik açıdan USG ile değerlendirilmeli ve kesin tanı için Genel Cerrahi bölümüne yönlendirilmelidir.

S 063

## YABANCI UYUKLU MALİGNİTELİ HASTALARA KESİTSEL BİR BAKIŞ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

FATİH YILDIZ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR.A.YANKARA ONKOLOJİ EAH TIBBİ ONKOLOJİ KLİNİĞİ

**Amaç:** Dünya genelinde giderek artmakta olan mülteci sayısı ülkemizi de yakından ilgilendiren bir sorun olarak devam etmektedir. Ülkemizde 19.02.2011 tarihinde yayımlanarak yürürlüğe giren Afet ve Acil Durum Yönetim Merkezleri Yönetmeliğine göre sağlık hizmeti sunulmaktadır. Mülteci hastalar dışında sağlık turizminin de ülkemizde ilgi görmesi ile günlük pratiğimizde yabancı uyruklu hasta sayısında artış görülmektedir. Bu çalışmada Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran hastaların demografik özellikleri ve hastalık durumları hakkında kesitsel bir bilgi edinilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** 01.06.2019 – 30.06.2019 tarihleri arasında hastanemiz tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran yabancı uyruklu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bir ay süresince polikliniğimize başvuran yabancı uyruklu hastaların yaş,cinsiyet, milliyet, medeni durum, evli ise çocuk sayısı, çalışma durumu, başvuru kanalı (sağlık turizmi, AFAD) gibi bireysel özelliklerinin yanında malignite çeşidi, hastalık evresi ve almakta olduğu tedaviler de kayıt altına alındı. İstatistik programı (IBM SPSS v23) aracılığıyla tanımlayıcı analiz yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 56 hastanın ortalama yaşı 47.0'ydü (18-78). Bu hastaların %64.2'si (n:36) mülteci statüsünde, %35.7'si (n:20) sağlık turizmi kapsamında polikliniğimize başvurmuştu. Mülteci olarak en çok Irak kökenli hasta başvurusu gözlenirken (n:18, %32.1), sağlık turizmi kapsamında en çok başvuru Türkiye Cumhuriyetleri'den (n:10, %17.9) gerçekleşmişti. Tablo-1 de genel hasta özellikleri görülmektedir.

Hastaların çoğunluğu kadınlardan oluşmaktaydı (n:45, %80.4) ve tüm hastaların %89.3'ü evliydi. Evli olanların ortalama 2.5 (0-11) çocuk sahibi olduğu görüldü. Yabancı hastaların %19.6'sının ücretli bir işte çalıştığı saptandı.

Hastalık tanılarına bakıldığında %51.8'i (n:29) meme karsinomu tanısına sahipken ikinci sıklıkta kolorektal karsinoma (n:10, %17.9) rastlandı. Erken evredeki hasta oranı %57.1 (n:32) iken 24 hasta (%42.9) metastatik evredeydi. Kemoterapi ve/veya radyoterapi almakta olan hasta sayısı 34 (%60.7) , tedavisiz remisyonda izlenmekte olan hasta sayısı ise 22'ydü (%39.3).

**Sonuç:** Kesitsel çalışmamızda kliniğimize başvuran yabancı uyruklu hastalarda sağlık turizmi kaynaklı başvuru oranının azımsanmayacak düzeyde olduğu görüldü. Mülteci hastaların kendi içindeki dağılımına bakıldığında tahmin edilen aksine Suriyeli değil Iraklı mülteci sayısının daha fazla olduğu gözlemlendi. Yabancı uyruklu hastalarımızda da Türk hastalarımıza benzer şekilde meme karsinomu en sık görülen maligniteydi.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 1.** Hasta özellikleri n: 56

Yaş, ortalama (min-max)	47.0 (18-78)
Cinsiyet	
Kadın	45 (%80.4)
Erkek	11 (%19.6)
Mülteci	36 (%64.2)
Sağlık turizmi	20 (%35.7)
Milliyeti	
Irak	18 (%32.1)
Türki Cumhuriyetler	10 (%17.9)
Afganistan	9 (%16.1)
Suriye	7 (%12.5)
Gürcistan	4 (%7.1)
Rusya	3 (%5.4)
Arnavutluk	2 (%3.6)
Moldova	1 (%1.8)
Tanı	
Meme karsinomu	29 (%51.8)
Kolonorektal karsinom	10 (%17.9)
Jinekolojik kanserler	9 (%16.1)
Diğer	8 (%14.2)

S 064

## HEMODİYALİZE GİREN TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA HbA1c VE DİĞER METABOLİK PARAMETRELERİN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

JALE YILDIZ<sup>1</sup>, BAŞOL CANBAKAN<sup>2</sup>

1 SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR.A.Y.ANKARA ONKOLOJİ EAH HEMATOLOJİ KLİNİĞİ  
2 ANKARA NUMUNE EAH İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**Giriş ve Amaç:** Diyabetes mellitus (DM) ortak özelliği hiperglisemi olan ve başta karbonhidratlar olmak üzere, birçok metabolik bozukluğu içine alan heterojen bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek hastalığının, nontravmatik ekstremit amputasyonlarının ve erişkin körlüklerinin başta gelen nedeni DM'dir.

Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır. DM artışının yakın gelecekte de devam edeceği tahmin edilmektedir. Ülkemizde diyabet tahmini prevalansı yüzde 13,7 dir . Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yetişkinler arasındaki tahmini prevalans ise yüzde 4,4 ile 17,9 (ortalama yüzde 8,2) arasında değişmektedir.

DM giderek artan sıklığıyla ve komplikasyonlarıyla dünya çapında başta gelen morbidite ve mortalite sebebi olma-ya aday gibi görünmektedir. Bu nedenle yapılan çalışmalarla diyabetik hastalarda hedef HbA1c düzeyleri belirlenmiştir. Tedaviler bu hedeflere ulaşmak üzere yoğunlaşmıştır.

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) böbrek fonksiyonlarının irreversible azalması sonucu ortaya çıkan, azalmış yaşam kalitesine yol açan, ülkemizde ve dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur . Giderek artan sıklığı, ciddi morbidite ve mortalite oranlarına ve yüksek tedavi maliyetine yol açmaktadır. KBY etyolojisinde DM, hipertansiyon ve glomerüler hastalıklar önemli yer tutar. Türkiye'de de kronik böbrek yetmezliğinin en sık sebebi bu üç kronik hastalıktır.

Genel popülasyondaki Tip 2 DM hastalarında tedavi hedefleri, ulaşılması gereken HbA1c düzeyleri ve bunun mortalite üzerine etkileri çeşitli klavuzlarda net olarak vurgulanmışken, zaten kardiyovasküler açıdan yüksek risk faktörlerine sahip olan son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) Tip 2 DM hastalarında kan şekeri hedefleri, ulaşılması istenen HbA1c düzeyi ve bunun mortalite ilişkisi ile ilgili net veriler mevcut değildir.

Bu çalışma, SDBY ve Tip 2 DM tanısına sahip hastalarda HbA1c ile mortalite ilişkisini ortaya koymayı ve hedeflenmesi gereken HbA1c düzeylerini bulmayı amaçlamıştır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamızda Özel Keçiören Diyaliz Merkezi ve Özel Etlük Diyaliz Merkezi'nde Ocak 2012-Temmuz 2013 tarihleri arasında hemodiyalize girmiş DM tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Dahil edilme kriterleri :

1. Tip 2 DM tanısı olması
2. En az altı ay hemodiyalize girmiş olması
3. En az iki kez üç aylık rutin laboratuvar ölçümleri yapılmış olması

Dışlama kriterleri :

1. Tip 1 DM tanısı olması
2. Takip süresinin altı aydan kısa süreli olması
3. Rutin laboratuvar ölçümlerinde eksiklik olması
4. Dosya verilerinin yetersiz olması

# SÖZEL BİLDİRİLER

Hastaların demografik özellikleri, hemodiyaliz başlangıç tarihi, rutin laboratuvar ölçümleri (kreatinin, total kalsiyum, fosfor, albumin, HDL, LDL, trigliserit, hemoglobin, lökosit, CRP) ve üç ayda bir kez yapılan laboratuvar testleri (HbA1c, ferritin, PTH) kaydedildikten sonra SPSS (Statistical Package for Social Sciences) istatistik programına aktarıldı.

Hemoglobin A1C değeri plazmada HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yöntemi ile TOSOH G7 cihazı ile ölçüldü. Kreatinin ölçümü, Roche P modülünde ve Abbott Architect 1600 klinik kimya analizatöründe yapıldı.

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama +/- standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min-maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Takip süresi içinde hastalar eksitus olanlar ve yaşayanlar olarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasında demografik özellikler, HbA1c değerleri ve diğer laboratuvar parametreleri arasında anlamlı fark olup olmadığı bakıldı. Grup sayısı iki olduğundan gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği mann whitney testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher Exact testi ile değerlendirildi.

Yaşam olasılıkları Kaplan Meier yöntemine göre hesaplandı. Yaşam süresini etkileyen faktörler Log rank testine göre araştırıldı. Çok değişkenli cox regresyon ile yaşam süresini etkileyen bağımsız faktörler belirlendi.  $P < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışma için taranan 118 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Bunlardan 94'ü çalışmaya alınma kriterlerine uygun bulunarak çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 51'i (%54,2) erkek, 43'ü (%45,8) kadın olup yaş ortalaması 64,4 (27-90) idi. Ortalama HbA1c değeri %7,27 (5,03-11,41) olarak bulundu. Çalışmaya alınan 94 hastadan 14'ünün (%14,8) eksitus olduğu görüldü.

Yaşayan ve eksitus olan hastalar karşılaştırıldığında; eksitus olanların ortalama yaşı 68,6 iken yaşayan hastaların ortalama yaşı 63,6 idi. İki grup arasında ortalama yaş açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p:0,345$ ).

Eksitus olan hastaların diyaliz öncesi bakılan ortalama HbA1c değeri %7,02 iken yaşayan hastaların diyaliz öncesi bakılan ortalama HbA1c değeri %7,32 idi. İki grup arasında ortalama HbA1c açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p:0,99$ ). Cox regresyon yaşam analizi kullanılarak hastalar HbA1c değerlerine göre alt gruplara (HbA1c  $< 5,5$  – HbA1c 5,5-9,5 arası ve HbA1c  $> 9,5$ ) ayrıldığında da mortalite oranları açısından anlamlı fark saptanmadı.

Yaşayan ve eksitus olan hastaların diğer laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması Tablo-1 de görülmektedir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 1.** Eksitus olan ve yaşayan hastaların laboratuvar parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırması

	Exitus olanlar	Yaşayan Hastalar	P değeri
HbA1c	%7,02	%7,32	0,99
Kreatinin	2,49	2,65	0,10
Total Kalsiyum	8,54	8,72	0,19
Fosfor	4,69	4,81	0,49
PTH	220,5	256,05	0,45
Albumin	3,76	3,91	0,27
Ferritin	568,7	537,0	0,63
LDL	84,7	100,9	<b>0,045</b>
HDL	35,03	35,82	0,60
Trigliserit	156,8	205,3	0,055
Hb	10,7	11,1	0,10
Lökosit	7,752	7,830	0,90
CRP	29,8	17,7	<b>0,01</b>

Eksitus olanların ortalama PTH değeri 220,5 pg/ml iken yaşayan hastaların ortalama PTH'si 256,05 pg/ml idi. İki grup arasında PTH değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0,459).

Eksitus olanların ortalama albumin değeri 3,76 g/dl iken yaşayan hastaların ortalama albumini 3,91 g/dl idi. İki grup arasında albumin değerleri açısından anlamlı fark yoktu. (p:0,27) Hastalar albumin değerlerine göre <3,5 gr/dl ve >3,5 gr/dl olarak gruplandırıldığında ise; albumin<3,5 gr/dl olan grupta mortalite oranının %41,7 iken albumin>3,5 gr/dl olan grupta bu oranın %12 ile belirgin olarak daha düşük olduğu görüldü. Bu oran istatistiksel açıdan da anlamlıydı (p:0,021).

Eksitus olanların ortalama hemoglobini 10,77 g/dl iken yaşayan hastaların ortalama hemoglobin değeri 11,19 g/dl idi. İki grup arasında hemoglobin değerleri açısından anlamlı fark yoktu (p:0,103). Hb değerlerine göre <11 gr/dl, 11-12 gr/dl, >12 gr/dl olarak gruplandırıldığında en az mortalitenin Hb:11-12 gr/dl aralığında olan hastalarda %4,2 ile gerçekleştiği, diğer iki grupta mortalite oranlarının (sırasıyla %27,8 ve %27,3) benzer olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel açıdan da anlamlı bulundu (p:0,007).

Eksitus olanların ortalama CRP değeri 29,8 mg/l iken yaşayan hastaların ortalama CRP değeri 17,7 mg/l idi. İki grup arasında CRP değerleri açısından anlamlı fark vardı (p:0,019).

Eksitus olanların ortalama ferritin değeri 568,7 ng/ml iken yaşayan hastaların ortalama ferritini 537,0 ng/ml idi. İki grup arasında ferritin değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı (p:0,632).

**Sonuç:** Hemodiyalize giren tip 2 DM'li hastalarda HbA1c ile mortalite arasında ilişki kurulamadı. Çalışmamızda CRP yüksekliğinin ve hipoalbuminemisinin mortalitede artışa sebep olduğu; hiperkolesterolemi ile mortalite arasında ise ters bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Hb düzeyi 11-12 gr/dl arasında olan hasta grubundaysa mortalitenin en düşük olduğu saptanmıştır. Hasta sayısının az ve takip süresinin kısa olmasına bağlı olarak HbA1c ile mortalite arasında ilişki bulunamamakla birlikte; albumin, lipid, Hb, CRP gibi parametrelerin öneminin az sayıda hasta sayısıyla bile gösterilebilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.



# SÖZEL BİLDİRİLER

S 065

## METASTATİK VEYA REZEKE EDİLEMİYEN KANSERLİ OLGULARDA HASTALIK ALGISI VE DEPRESYON

PINAR ERASLAN<sup>1</sup>, FATİH YILDIZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> TBMM DEVLET HASTANESİ, PSİKİYATRİ POLİKLİNİĞİ

<sup>2</sup> SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, DR.ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, TIBBİ ONKOLOJİ KLİNİĞİ

**Giriş ve Amaç:** Kanser, bireyleri sadece fiziksel değil aynı zamanda sosyal, maddi, manevi ve psikolojik alanlarda olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Hastaların tanı aldıkları kanserleriyle ilgili algılarının tedavi uyumu başta olmak üzere birçok açıdan hastalık sürecine etkisi olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda metastatik veya rezeke edilemeyen kanser tanısı ile tedavi almakta olan hastaların hastalık algısı ve depresyon düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal-Metot:** Çalışmaya 18 yaşını doldurmuş, zihinsel herhangi bir engeli olmayan ve okuduğunu anlayabilen, metastatik veya rezeke edilemeyen solid kanser tanısıyla kemoterapi almakta olan, ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru 0-1 olan 21 hasta dahil edilmiştir. Olgulara 'Hastalık Algısı Ölçeği' (HAÖ) ve 'BECK Depresyon Envanteri' uygulanmıştır. HAÖ hastalık tipi boyutu (en sık görülen 14 semptomdan oluşur), hastalık hakkındaki görüşler boyutu (süre [akut/kronik], sonuçlar, kişisel kontrol, tedavi kontrolü, hastalığı anlayabilme, süre [döngüsel] ve duygusal temsiller olarak isimlendirilen yedi alt ölçekten oluşur) ve hastalık nedenleri boyutu (kişinin hastalığın olası nedenleri hakkındaki düşüncesini içeren psikolojik atıflar, risk, bağıışıklık, kaza veya şans alt başlıklarından oluşur) isimli üç ana bileşenden oluşan bir ölçektir.

**Bulgular:** On bir erkek (%52,4) ve 10 kadın (%47,6) hastadan oluşan grubun ortalama yaşı 52,9±16,4 (26,6-87,8) yıldır. Hastalar 5'i meme, 5'i kolorektal, 2'si akciğer, 2'si pankreas, 1'i mide, 1'i over, 1'i prostat, 1'i primeri bilinmeyen, 1'i nazofarenks karsinomu, 1'i oligodendrogliom, 1'i sinovyal sarkom tanıları olan hastalardan oluşuyordu. İki hasta rezeke edilemeyen, 19 hasta da metastatik, evredeydi. Ortalama tanıdan itibaren geçen süre 38,3±28,4 (4,5-107,1) aydır. HAÖ hastalık tipi boyutunda en sık izlenen üç semptom sırasıyla yorgunluk, güç kaybı ve sersemlik hissi olup tüm semptomlar tablo 1 de belirtilmiştir. Hastalar yaşadıkları semptomların %89'unu hastalıklarına bağlarken, 12 hasta da yaşadığı tüm semptomları hastalıklarıyla ilişkilendirmiştir.

**Tablo 1.** Hastalık Tipi: Semptomlar

Semptomlar	Hastalığın başlangıcından beri bu belirtiyi yaşadım		Bu belirti hastalığımla ilgili	
	n	%	n	%
Ağrı	9	42,9	8	38,1
Boğazda yanma	3	14,3	2	9,5
Bulantı	11	52,4	11	52,4
Soluk almada güçlük	4	19,0	4	19,0
Kilo kaybı	10	47,6	9	42,9
Yorgunluk	19	90,5	19	90,5
Eklemler sertliği	7	33,3	7	33,3
Gözlerde yanma	8	38,1	7	33,3
Hırıltılı solunum	5	23,8	5	23,8
Baş ağrıları	12	57,1	9	42,9
Mide yakınmaları	8	38,1	7	33,3
Uyku güçlükleri	10	47,6	10	47,6
Sersemlik hissi	16	76,2	15	71,4
Güç kaybı	18	85,7	18	85,7

HAÖ hastalık hakkındaki görüşler ve hastalık nedenleri boyutları puanları tablo 2'de verilmiştir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 2.** Hastalık Hakkındaki Görüşler ve Hastalık Nedenleri

Hastalık hakkındaki görüşler	Puan Ortalama±SD	Olası Nedenler	Puan Ortalama±SD
Süre (akut/kronik) algısı	18,2±2,9 (12-27)	Kişisel atıflar	21,0±6,4 (11-35)
Sonuçlar algısı	19,3±4,0 (13-30)	Dış atıflar	9,6±2,8 (5-71)
Kişisel kontrol algısı	18,8±3,5 (12-25)	Yaşam şekli	7,1±3,1 (3-15)
Tedavi kontrolü algısı	16,4±3,6 (5-23)	Kontrol edilemeyen	6,8±2,3 (1-11)
Hastalığı tutarlılığı algısı	8,8±2,9 (3-13)	Şans faktörü	2,8±1,3 (1-5)
Süre (döngüsel) algısı	9,7±3,1 (3-15)		
Duygusal temsiller algısı	18±5,5 (6-27)		

Tüm hasta grubunda ortalama BECK depresyon skoru  $14,3 \pm 6,8$  (0-30) olarak saptandı. Korelasyon analizinde BECK depresyon skoru ile semptom sayısı ( $p=0,02$ ) ve hastalığa bağlanan semptom sayısı ( $p=0,007$ ) arasında korelasyon saptandı. BECK depresyon skoruyla hastalık hakkındaki görüşler boyutu ve hastalık nedenleri boyutu bileşenleri arasında korelasyon izlenmedi. Benzer şekilde hasta yaşı ve hastalık süresi ile de BECK depresyon skoru korelasyonu yoktu. Hastaların cinsiyetlerine göre gruplandırılarak yapılan analizde gruplar ortalama yaş (kadın= $53,9 \pm 18,4$  [26,6-87,8] yıl, erkek= $51,9 \pm 15,2$  [27,9-74,2] yıl,  $p=0,791$ ), ortalama tanıdan itibaren geçen süre (kadın= $48,9 \pm 33,5$  [7,1-107,1] ay, erkek= $28,7 \pm 19,7$  [4,5-58,5] ay,  $p=0,105$ ), ortalama semptom sayısı (kadın= $7,4 \pm 3,7$  [3-14], erkek= $6,0 \pm 2,5$  [2-10],  $p=0,317$ ), ortalama hastalığa bağlı semptom sayısı (kadın= $6,7 \pm 3,9$  [3-14], erkek= $5,6 \pm 2,6$  [1-10],  $p=0,431$ ), BECK depresyon skoru (kadın= $15,0 \pm 8,4$  [0-30], erkek= $13,6 \pm 5,3$  [4-23],  $p=0,657$ ) açısından birbirlerine benzerdi. Gruplardaki sayısal yetersizlik nedeniyle her bir semptom ve HAÖ hastalık hakkındaki görüşler ve hastalık nedenleri boyutları alt bileşenleri açısından gruplar arası istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

**Tartışma ve Sonuç:** Çalışmamızda hastalık hakkındaki görüşler boyutunda en yüksek puanın sonuçlar algısı skoru olduğu izlendi. Buna bakılarak çalışma grubunda hastalığın şiddetiyle, fiziksel, sosyal ve psikolojik işlevselliğine olan etkileriyle ilgili olumsuz düşüncelerin ön planda olduğu söylenebilir. Ayrıca olası nedenler boyutunda kişisel atıflar puanının en yüksek oluşu da hastaların hastalık etyolojileri açısından temel etmen olarak kişisel özelliklerini, olumsuz duygu ve düşüncelerini kabul ettiklerini ortaya koymuştur. Depresyon düzeyi ile hastalık algısı ve semptomlar arasında bağlantı kurulamamıştır. Ayrıca olgu sayı yetersizliği nedeniyle cinsiyetlere göre gruplandırma sonrası da yeterli istatistiki değerlendirme yapılamamıştır. Çalışmanın temel kısıtlılıkları tanınan açıdan heterojen örneklem grubu, yaş aralığının çok geniş olması, hasta sayısının azlığıdır; daha homojen ve hasta sayısı daha fazla olacak bir grupta yeni bir çalışma planlanmıştır.

S 066

## PSYCHOTROPIC DRUG USE RELATED RECURRENT PRIAPISM ACCOMPANIED BY CASES

MUSTAFA GÜRKAN YENİCE

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÜROLOJİ KLİNİĞİ

### Introduction

Priapism is defined as persistent erection lasting for more than four hours without sexual stimulation or arousal. There are three types: ischemic (low flow), non-ischemic (high flow) and stuttering (recurrent). Recurrent priapism is defined as lengthened erection occurring with periodic episodes and may cause ischemic priapism. It has the same etiological factors with ischemic priapism. While it generally occurs due to sickle cell anemia in children, it is generally idiopathic in adults. Our objective in this presentation was to present two cases with psychotropic drug use related recurrent priapism.

### Case Presentation:

Our first case was a 40 year-old, mentally retarded male patient and was admitted to the emergency service with painful erection continuing nearly for 14 hours. It was learned that he had epilepsy since neonatal period and was using risperidone, sodium valproate and carbamazepine for many years. He had recurrent priapism episodes for nearly eight years. The other case was a 44 year-old male patient who was admitted to the emergency service with painful erection continuing nearly for 12 hours. It was learned that he was using risperidone and sodium valproate due to bipolar disorder for two years. Based on detailed anamnesis, it was learned that he had many priapism attacks before but they spontaneously regressed without hospital admission. Neither of the patients had penile or perineal trauma, sickle cell anemia or any other hematological diseases and cavernous blood gas analyses were in line with low flow priapism. Detumescence was provided through intracavernosal adrenaline injection following corporal aspiration/irrigation. Angiography was applied by interventional radiology to eliminate high flow priapism etiology and no pathologies were detected in both patients. Considering that the recurrent priapism occurred due to psychotropic drug use, psychiatry unit was consulted.

### Result

Although recurrent priapism is quite rare, it is prevalent in some populations and definite age groups. Psychiatric patient population is under priapism risk. Thus detailed medical anamnesis should be taken for patients with recurrent priapism and it should be kept in mind that psychotropic drugs can be the cause of recurrent priapism.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 067

## RELAPSING REMITTING MULTİPL SKLEROZ (RRMS) HASTALARINDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ ATEROSKLEROZ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ERTAN KARAÇAY, BURCU YÜKSEL

ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**Amaç:** Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin ak madde ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri madde sinin etkilendiği, aksonal dejenerasyonun eşlik ettiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ateroskleroz, büyük ve orta çaplı damarlarda lipid birikimi ile giden kronik immunoinflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır. Çalışmamızın amacı, MS hastalarında normal popülasyona göre sık görülen aterosklerozu erkenden tanımamıza yardımcı olacak bir belirteç olarak ortalama trombosit hacmi (OTH)'nin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 18 yaş üzeri 45 RRMS hastası ve yaş ve cinsiyet uyumlu 34 sağlıklı kontrol alındı. Hastalar ve kontrollerin yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKI), hemogram değerleri (nötrofil/lenfosit oranı, OTH ,platelet/lenfosit oranları), lipid paneli verileri; hastaların ise EDSS, ilaç kullanım öyküsü, hastalık süreleri kaydedildi. Çalışmamızın primer sonlanım noktasını, hasta ve kontrol grubu arasındaki MPV değerleri arası fark, sekonder sonlanım noktasını ise bu iki grubun MPV ve lipid profili arasındaki ilişki oluşturmaktaydı.

**Bulgular:** 45 RRMS hastasının yaş ortalaması 36,47 ve 34 sağlıklı kontrolün yaş ortalaması 34,32 idi. Hasta grubunu 28 kadın (%62,2), 17 erkek (%37,8); kontrol grubunu ise 21 kadın (%61,8), 13 erkek (%38,2) oluşturmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu arasında OTH değerleri arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,01$ ). Nötrofil/lenfosit oranları ve platelet/ lenfosit oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,12$ ;  $p=0,08$ , sırasıyla). Hasta ve kontrol grubu arasında lipid profili açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada, hasta ve kontrol grubundaki katılımların OTH, platelet/lenfosit ve nötrofil/lenfosit ölçümlerinin hepsi iki grup arasında karşılaştırılmasına rağmen, OTH değerinin istatistiksel açıdan anlamlı çıkması, OTH değerinin ateroskleroz riskini göstermede diğer parametrelere göre daha etkin olduğunu gösterebilir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 068

## ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ FİZİK TEDAVİ ÜNİTESİ ÇALIŞANLARININ MULTİPL SKLEROZA YÖNELİK FARKINDALIĞI

BURCU YÜKSEL

ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**Amaç:** Multipl skleroz (MS), genç erişkinlerde en sık engelliliğe yol açan santral sinir sisteminin kronik, otoimmün, inflamatuvar hastalığıdır. Bu çalışmada amaç, engelliliğin düzeltilmesiyle yakın ilişki halindeki bir bölüm olan hastanemiz Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ünitesi çalışanlarının engelliliğe yol açan bu hastalık hakkındaki farkındalıklarını değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Katılımcılara kendilerinin cevaplandığı, bilgi (28 soru), tutum (5 soru) ve becerilerini (8 soru) ölçen toplam 41 soruluk bir anket uygulandı. Ayrıca MS hakkında edindikleri bilgilerin kaynağı için 8 şıklı bir soru soruldu. 'MS Türkiye için engellilik yaratan önemli bir hastalıktır' cümlesinin değerlendirilmesi, 1 (hiç değil) ile 10 (çok önemli) aralığındaki skorlamaya göre yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza hastanemiz Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ünitesinden 26 çalışan katıldı. Katılımcıların 24'ü kadın (%92,3), 2'si erkekti (%7,7). 8 kişi doktor (fizik tedavi uzmanı ya da asistanı) (% 30,8), 12 kişi (%46,2) fizyoterapist ve 6 kişi (%23,1) hemşireydi. 22 kişi (%84,6) üniversite, 4 kişi (%15,4) yüksek okul mezunuydu. 21 kişi (%80,8) evliydi. Çalışanların yaş ortalaması  $34,8 \pm 5,8$ , meslekte geçirdikleri yılın ortalaması  $12,2 \pm 7,7$  idi. Katılımcıların %92,3'ü, MS'in beyin ve omuriliğin sürekli bir hastalığı olduğunu, %80,8'i genç erişkinlerin hastalığı olduğunu, %84,6'sı ataklardan her zaman tam düzelme gözlenmeyebileceğini, %80,8'i sık görülen bulguların güçsüzlük, çift görme, dengesizlik, hissizlik, yürümede güçlük, görme kayıpları olabileceğini, %92,3'ü hastaların çoğunun ataklara rağmen normal yaşamını sürdürebileceğini ve %84,6'sı mutlaka düzenli egzersiz yapılması gerektiğini biliyordu. Çalışanlar arasında MS'li bir kişi ile çalışırım diyenler %65,4 iken, MS hastası birine iş veririm diyenlerin oranı %65,4, MS hastası bir kişi ile evlenirim diyenlerin oranı %30,8, destek gruplarına gönüllü katılmak isteyenlerin oranı ise %73,1 olarak saptandı. Mümkünse bu kişilerden uzak dururum diyenlerin oranı ise %0'dır. Maksimum 10 puanlık skalaya göre; 'MS Türkiye için engellilik yaratan önemli bir hastalıktır' diyenlerin ortalama puanı ise  $5,9 \pm 1,7$  saptandı.

**Sonuç:** MS hastalığının prevalansı her geçen yıl giderek artmaktadır. Genç erişkinlerde engelliliğe yol açabileceğinden, MS önemli bir halk sağlığı sorunudur. Düzenli ve dengeli egzersiz MS hastalığında engelliliğin önüne geçebilmek için önerilmektedir. Bu bağlamda fizik tedavi ekibiyle de hastaların düzenli izlenmesi gerekmektedir. Ayrıca bir nöroloji uzmanı kadar olmasa da bu hastalık hakkında yeterli bilgi birikimi varlığı, hastalığı yönetebilme becerisi de hastalara daha iyi bakım verebilmek için ve hastalara karşı tutumumuzu daha iyi yönde geliştirmek için önemlidir. Bu amaçla hastanemiz fizik tedavi ünitesi çalışanlarına MS farkındalığını değerlendirmek için bu anket uygulanmıştır.

### EVALUATION OF SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX IN HYPERPARATHYROID PATIENTS

MELİSA ŞAHİN TEKİN<sup>1</sup>, GÖKNUR YORULMAZ<sup>2</sup>, MUZAFFER BİLGİN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ESKİSEHIR OSMANGAZI UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, DIVISION OF GENERAL INTERNAL MEDICINE

<sup>2</sup> ESKİSEHIR OSMANGAZI UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, DIVISION OF ENDOCRINOLOGY

<sup>3</sup> ESKİSEHIR OSMANGAZI UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF BIOSTATISTICS

**Introduction:** Hyperparathyroidism is a condition with abnormally high concentrations of parathyroid hormone in the blood, resulting with hypercalcemia and affecting the bones. In recent years, systemic immun-inflammation index (SII) is used as an objective inflammatory marker in the patients with malignancy or with vasculitis. It is calculated by multiplying the platelet count by the number of neutrophils and divided by the lymphocyte count. Neutrophil lymphocyte ratio is also used for estimating inflammatory process.

There are studies which evaluate the relationship between hyperparathyroidism and inflammation in the literature. The aim of this study is to evaluate the systemic immune-inflammation index and neutrophil-lymphocyte ratio in primary hyperparathyroidism.

**Materials and methods:** 15 patients with hyperparathyroidism and healthy control group are included. The patients are evaluated retrospectively. SII, neutrophil lymphocyte ratio, levels of parathormone, calcium, phosphorus, and creatinin were analysed.

**Results:** The results of hyperparathyroid patients and control group are summarized in Table 1.

**Table 1.** The results of hyperparathyroid patients and control group

	Hyperparathyroid (mean)	Control (mean)	p
SII	43105,6±273532,4	417486,486±268532.7	0,838
NLR	1,887±0,582	1,824±0,698	0,752
Calcium	11,9±0,8	8,9±0,2	0,001
Creatinine	0,68±0,3	0,52±0,1	0,842
Parathormone	198,9±35,2	37,1±11,6	0,001

**Conclusion:** Parathormone and calcium levels were significantly different as expected. However there were no significant difference for both SII and NLR between hyperparathyroid patients and control group. The limitation of the study is the low number of patients included. Thus, no significant findings were observed regarding a difference between patient and control groups in terms of SII and NLI parameters. For this reason more comprehensive studies are needed.

S 070

## EVALUATION OF SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX IN HYPERPARATHYROID PATIENTS IN PRE-OPERATIVE AND POST-OPERATIVE PERIODS

GÖKNUR YORULMAZ

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ FAKÜLTESİ TIP BİLİMİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI,  
ENDOKRİNOLOJİ BÖLÜMÜ

**Introduction:** In recent years, systemic immun-inflammation index (SII) is used as an objective inflammatory marker in patients with malignancy or who has vasculitis. It is calculated by multiplying the platelet count by the number of neutrophils and divided by the lymphocyte count. Neutrophil lymphocyte ratio is also used for inflammatory process. The aim of this study is to compare the systemic immune-inflammation index and neutrophil-lymphocyte ratio during primary hyperparathyroidism in pre-operative and post-operative states.

**Materials and methods:**We planned to evaluate 14 patients with hyperparathyroidism. The preoperative and post-operative 3rd month datas of the 14 patients who has undergone parathyroid surgery between 2015-2017 were retrospectively evaluated. SII, neutrophil lymphocyte ratio, parathormone, calcium, phosphorus, and creatinin levels were analysed.

**Results:** The preoperative and postoperative state results of patients are summarized in Table 1.

**Table 1.** The preoperative and postoperative state results of patients

	Pre-operative (mean)	Post-operative (mean)	p
SII	420535,7±277563	492084,1±461632,7	0,068
NLR	1,819±0,9	2,050±1	0,725
Calcium	11,8±0,9	9,4±0,4	0,001
Phosphorus	2,5±0,4	3,3±0,3	0,001
Creatinine	0,63±0,1	0,72±0,2	0,018
Parathormone	190,7±65	50,7±11	0,001

**Conclusion:** Parathormone, calcium, phosphorus levels were significantly different as expected. However there were no significant differences for both SII and NLR in preoperative and postoperative state. The cause of difference not to be found could be that 3rd months after surgery may be an early time for evaluation. For this reason more comprehensive studies are needed.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 071

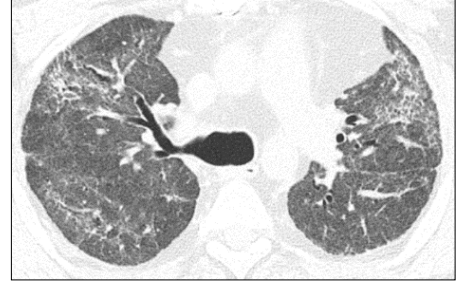
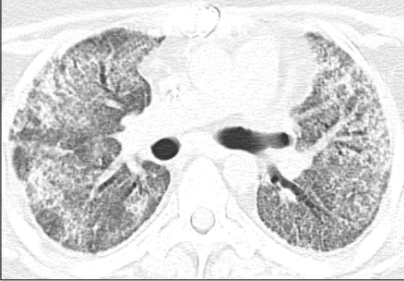
## BLEOMİSİNE BAĞLI AKCİĞER TOKSİSİTESİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMIMIZ, OLGU SUNUMU

AYLA ESİN, EVREN ŞENTÜRK

KOÇ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ, ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON AD

**Giriş:** Bleomisin, germ hücreli tümör ve lenfoma tedavisinde sık kullanılan bir kemoterapötik(KT) ajandır. Sıklığı %10'lara varan interstisyel fibrozis yaşamı tehdit eden en önemli toksisitesidir. Organize pnömoni ve hipersensitivite pnömoniti daha az görülen toksisitelere aittir.

**Olgu:** 31 yaşında erkek hasta, Şubat 2017'de testiste embriyonel karsinom+ yolk salk +koryokarsinom tanısı alan, Nisan 2017'de bleomisin, etoposid, cisplatin protokolü başlanan hastada KT öncesi göğüs hastalıkları normal değerlendirmiş. Haziran 2017'de 4. Kür KT sonrası solunum sıkıntısı gelişen hastada bleomisine bağlı toksisite düşünüldü, kortikosteroid başlandı. Kortikosteroidle rağmen solunum sıkıntısı artınca tedavisine imatinib de eklenen hasta Aralık 2017'de yoğun bakım ünitemize alındı. Nazal kanül ile yüksek akımlı oksijen (YANKO) desteği başlandı. Yatışının 6.gününde solunum sıkıntısı daha da artan hasta entübe edilip mekanik ventilasyon (MV) desteği başlandı. Trombositopenik hastanın intratrakeal kanaması üzerine imatinib kesilip, steroid devam etti. Yüksek basınçlı MV desteğine rağmen kan gazında pH 6.9, PCO2:124 olması üzerine ECMO (ekstracorporal membran oksijenasyonu) desteği başlandı. Entübasyonun 4.gününde ekstübe edilen hastanın ECMO desteği 19 gün sürdü. 24. günde YANKO desteği ile servise çıkarılan hasta, 70.günde oksijen ve steroid tedavisi ile taburcu edildi.



**Şekil 1.** 08.12.2017 yoğun bakımda ECMO desteği altında

**Şekil 2.** 19.02.2017 taburcu olmadan önce

**Şekil 3.** 21.08.2019 Tedaviden 1,5 yıl sonra

**Tartışma:** Bleomisin sitostatik bir antibiyotiktir. Akciğer dokusunda birikerek tedavinin ilk altı ayında akciğer toksisitesine (%3-40) neden olur, patogenezi oksidatif hasardır. Hastalar tedaviden 1-6 ay sonra başlayan dispne, öksürük ile başvururlar, %20 asemptomatiktir. Bizim olgumuz gibi ağır solunum yetersizliği %1'den az görülür. Daha önceki akciğer grafilerinde patoloji saptanmayan hastaların bleomisin tedavisi sonrası çekilen toraks tomografisinde her iki akciğerde düzensiz konsolidasyonlar, solunum fonksiyon testinde restriksiyon, bronkoalveolar lavajda nötrofil hakimiyeti, enfeksiyöz nedenlerin dışlanması bleomisine bağlı akciğer toksisitesi tanısı alır. En sık radyolojik bulgusu bilateral bazallerde retikülönodüler infiltrasyondur. Tedavisinde ilk basamak Bleomisinin kesilmesi ve kortikosteroid başlanmasıdır. Son yıllarda steroid tedavisinin yetersiz kaldığı vakalarda, steroidle ek olarak başlanan imatinib tedavisinin akciğer hasarını ve fibrozisini önlediğini gösteren çalışmalar vardır. Bizim olgumuzda ikili tedaviye rağmen akciğer hasarının ilerlemesi nedeni ile entübe edilen hastada, trombositopeniye bağlı alveoler hemoraji gelişmesi üzerine imatinib kesildi. Fibrozis ve hemoraji sonucu yeterli ventilasyon perfüzyon sağlanamayan hastaya ECMO desteği başlandı. Ağır akciğer hasarı olan olgularda medikal tedaviye zaman kazan-



# SÖZEL BİLDİRİLER

dırmak için ek olarak uygulanan MV ve ECMO sağ kalımı arttırabilir. Literatürde gösterildiği üzere Bleomisine bağlı fibrozisin düzelmesi aylar sürebilir, hatta tam iyileşme iki yılı bulabilir.

**Sonuç:** Bleomisine bağlı akciğer toksisitesinde fibrozisin uzun bir tedavi süreci ile geri dönüşümlü olabileceğini bilerek agresif tedaviden kaçınılmamalıdır.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 072

## NAZAL TIP ASKI SÜTÜR TEKNİĞİ : ERKEN SONUÇLARIMIZ

UZDAN UZ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ,  
KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ, İZMİR

**Amaç:** Nazal tip askı sütürü (NTAS), rotasyon azlığı nedeniyle nazal valv yetmezliği olan olgularda kullanılan minimal invaziv bir cerrahi tekniktir. Bu çalışmanın amacı nazal tip askı sütürü uygulanan hastalarda hastaların yaşam kalitesini ve cerrahinin sonuçlarını değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Onbir NTAS uygulanan hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların yaşam kaliteleri tanı anında ve cerrahilerden 3 ay sonra Vizüel Analog Skala (VAS) ve Burun Tıkanıklığı Semptom Değerlendirme (BTSD) skorları ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam 11 hastanın 1'inde sütürün açılması nedeniyle ve 1'inde enfeksiyon nedeniyle sütürler çıkarıldı ve bu 2 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalan 9 hasta çalışmaya dahil edildi. Dört kadın, 5 erkek hastanın yaş ortalaması  $57.9 \pm 4.6$  idi. Preoperatif dönemde VAS ( $8.3 \pm 1$ ) ve BTSD ( $12.8 \pm 2.9$ ) skorlarının postoperatif dönemde anlamlı derecede azaldığı (VAS:  $4.8 \pm 1.3$ , BTSD:  $9.3 \pm 3$ ) izlendi ( $p_{VAS}=0.007$ ,  $p_{BTSD}=0.008$ ).

**Sonuç:** Uygun olgularda nazal tip askı sütürü kolay, hızlı ve ekonomik bir cerrahi prosedürdür. Genel anestezi alamayan seçilmiş vakalarda bu cerrahi yöntemin hastaların yaşam kalitesini arttırdığı ve aynı zamanda burun tıkanıklığı semptom skorlarında da düzelme sağladığı görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Nazal tip askı sütürü, yaşam kalitesi, burun tıkanıklığı, nazal valv yetmezliği.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 073

## FEOKROMOSTOMA TANILI OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: 3.BASAMAK TEK MERKEZ DENEYİMİ

ASENA GÖKÇAY CANPOLAT, DEMET ÇORAPÇIOĞLU

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI, ANKARA

**Amaç:** Feokromostomalar ve katekolamin sekrete eden paragangliomalar, adrenal medulla ve sempatik ganglionlarda yer alan kromafin hücrelerden köken alan endokrin tümörlerdir. Hipertansiyonu olan hastalarda %2 den az sıklıkta görülürken; genel insidansı milyonda 2-8 kişidir. En sık 4.-5.dekatta görülmekte ve her iki cinste benzer sıklıkta görülmektedir. Bu çalışmamızda, 3.basamak merkezimizde takip ettiğimiz feokromostoma ve paraganglioma vakalarımızın klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerini belirlemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 2010-2019 yılları arasında merkezimizde takip ettiğimiz 32 feokromostoma ve 3 paraganglioma vakası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, klinik özellikleri, demografik verileri, biyokimyasal sonuçları (katekolamin düzeyleri) ve radyolojik verileri analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların 32'si feokromostoma iken; 3'ü paraganglioma tanısı ile takip edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 34 (14-81); kadın/E oranı: 21/14 olarak bulunmuştur. Hastaların 14'ü sporadik olarak tespit edilmişken; 21'i multiple endokrin hiperplazi 2A/2B ve nörofibromatozis (2A:2b:NF= 16:4:1) ile ilişkili bulunmuştur. Genetik etyolojisi bulunan vakaların tanı yaşı ortalamaları 33,9 ( $\pm 2,5$ ) bulunmuştur. Feokromostoma vakalarının 3'ü ve paraganglioma vakalarının 1'i metastatik hastalık (karaciğer, kemik ve lenf nodu) olarak değerlendirilmiştir. Hastaların preoperatif Manyetik Rezonans görüntülemelerinde lezyon çapı ortalaması 29,4 ( $\pm 8$ ) mm bulunmuş olup; görüntülemelerde feokromostoma için tipik olan T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintensite izlenmiştir. Hastaların histopatolojik değerlendirmelerinde metastatik seyreden 3 vaka haricinde PASS skoru 4 ve altında tespit edilmiştir. Sadece 1 vakada "ki67" %4-5 olarak bulunmuştur. Genetik değerlendirmede 21 hastada MEN 2A,2B ve NF ile ilişkili genetik mutasyon saptanmıştır. 1 metastatik paraganglioma vakasında ise Süksinat Dehidrogenaz (SDH) B mutasyonu tespit edilmiştir. Metastatik olan hastalar dışında hastalar postoperatif dönemde remisyonda izlenmiştir. Metastatik izleyen feokromostomalı vakaların 3 üne de cisplatin ve etopozid bazlı kemoterapi verilmiş; bunlardan 1 tanesi kemoterapi ile kontrol altına alınamaması ve sık feokromostoma atağı geçirmesi sebebiyle hastaya 800 mCi 131I-Metil-iyodo-benzyl-guanidin (MIBG) ve Lutesyum-177 Dotate tedavisi verilmiştir.

**Sonuç:** 3.basamak merkezimizde takip elden hastaların çoğunluğunun; herediter /genetik etyolojide olduğu ve tüm feokromostomaların %10'dan azını oluşturan malign feokromositoma/paragangliomaların hastaların %11'ini oluşturduğu gözlenmiştir. Feokromostoma öntanısı ile başvuran genç hasta grubunda genetik nedenler göz önünde tutulmalı ve indeks vakaların tespiti halinde aile taraması yapılması gerekmektedir. Metastatik hastalık durumlarında kemoterapi ve teranostik tedaviler verilebilecek merkezlere hastaların yönlendirilmesi gerekmektedir.

S 074

## EVALUATION OF ARTERIAL ELASTICITY IS ASSOCIATED WITH THE PREVALANCE AND DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN MALE PATIENTS WITH INACTIVE BEHÇET'S DISEASE

NAZİRE BAŞKURT ALADAĞ

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, DR LUTFI KIRDAR KARTAL EDUCATIONAL AND RESEARCH HOSPITAL, ISTANBUL, TURKEY

**Aim:** Behçet's disease (BD) is a chronic multisystemic disorders that may be effect to the arterial wall. Inflammatory process associated with BD may impair endothelial function and arterial elasticity. Arterial elasticity assessed by carotid-femoral (aortic) pulse wave velocity (PWV) is an important factor in determining arterial inflammation. In this study we investigate the arterial elasticity in male patients with inactive BD.

**Methods:** The cross-sectional study consisted of 36 male patients with BD (disease duration:  $3.0 \pm 1.9$  years) who diagnosed according to International Study Group criteria and 31 healthy male subjects. Arterial elasticity were assessed by automatic carotid-femoral pulse wave velocity measurement using the Complior Colson device (Createch Industrie, France). Pulse wave velocity is calculated from measurements of pulse transit time and the distance traveled by the pulse between two recording sites, according to the following formula: Pulse wave velocity (m/s) = distance (m) / transit time (s). The PWV is inversely correlated with arterial compliance and elasticity. Statistics were obtained using the SPSS version 8.0. Results were expressed as mean  $\pm$  standard deviation. Data were analysed by Mann-Whitney's U test to evaluate differences between two groups. Pearson's correlation test was used for correlation.  $P < 0.05$  was accepted as statistically significant.

**Results:** Although arterial elasticity is decreased, the carotid-femoral pulse wave velocity was increased in male patient with inactive BD compared to control group (Table 1). Although there was a significant positive correlation between pulse wave velocity and age ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.43$ ), waist circumference ( $p = 0.02$ ,  $r = 0.28$ ), waist-hip ratio ( $p = 0.008$ ,  $r = 0.31$ ), systolic blood pressure ( $p = 0.06$ ,  $r = 0.23$ ), diastolic blood pressure ( $p = 0.001$ ,  $r = 0.40$ ), mean blood pressure ( $p = 0.004$ ,  $r = 0.35$ ), there was a significant negative correlation pulse wave velocity and pulse propagation time ( $p < 0.001$ ,  $r = -0.89$ ).

**Conclusion:** The results of this study indicate that arterial elasticity assessed via carotid-femoral (aortic) PWV was decreased in male patients with inactive BD.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Table 1.** Anthropometric and hemodynamic values in groups

	BD (mean $\pm$ SD)	Control (mean $\pm$ SD)	p
Age (years)	37.9 $\pm$ 10.4	37.5 $\pm$ 11.1	0.85
Height (cm)	172.66 $\pm$ 7.52	167.77 $\pm$ 9.70	0.03
Weight (kg)	75.63 $\pm$ 8.92	71.58 $\pm$ 11.33	0.25
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.38 $\pm$ 2.80	25.38 $\pm$ 3.73	0.95
Waist (cm)	86.44 $\pm$ 7.97	85.09 $\pm$ 10.62	0.59
Hip (cm)	96.72 $\pm$ 4.71	98.06 $\pm$ 6.73	0.31
Waist-hip ratio	0.88 $\pm$ 0.00	0.86 $\pm$ 0.00	0.28
Systolic blood pressure (mmHg)	117.91 $\pm$ 13.27	115.96 $\pm$ 13.67	0.67
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.80 $\pm$ 11.09	74.03 $\pm$ 7.12	0.21
Mean blood pressure (mmHg)	90.02 $\pm$ 10.94	88.19 $\pm$ 8.04	0.50
Pulse pressure (mmHg)	41.11 $\pm$ 9.79	41.93 $\pm$ 11.45	0.73
Heart rate (beats/min)	74.11 $\pm$ 9.97	73.51 $\pm$ 8.29	0.35
Pulse wave velocity (m/s)	9.91 $\pm$ 1.85	8.25 $\pm$ 0.97	<0.001
Pulse propagation time (s)	66.76 $\pm$ 11.59	74.41 $\pm$ 9.13	0.01

SD: Standard deviation, BD: Behçet's disease

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 075

## DIYABETİK AYAK TEDAVİSİNDE EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖR NÜN (EGF) YERİ

NAZİRE ALADAĞ, SEYDAHMET AKIN, YASEMİN ÖZGÜR, ÖZCAN KESKİN

SAĞLIK BAKANLIĞI KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**Giriş:** Diyabetik ayak (DA) yaraları, hem hasta hem de sağlık bakım sistemleri için ciddi problemleri olan önemli bir sorundur. Diyabetin ayak komplikasyonu olarak dünyada her 30 saniyede bir ayak kaybına neden olmaktadır. Yara iyileşmesi birçok hücrenin rol aldığı karmaşık bir süreçtir. Bir dizi büyüme faktörü arasında epidermal büyüme faktörünün (EGF) özel bir yeri bulunmaktadır. Günümüzde EGF, topikal ve intralezyonel formlarıyla diyabetik ayak tedavisinde kullanılmaktadır. Bizde EGF tedavisi uyguladığımız hastamızı paylaşmak istedik.

**Olgu:** 42 yaşında bayan hasta. Topukda kapanmayan yara nedeniyle yara polikliniğine başvuruyor. Yara konseyi tarafından değerlendiriliyor. Travma sonrası açılan, 2,25 cm<sup>2</sup> büyüklüğünde, ülserle akıntılı lezyonu mevcut. Wagner3 olarak değerlendirildi. Konsey hastası olarak iç hastalıkları servisine interne edildi.

Multidisipliner olarak yara konseyi tarafından değerlendirilen hasta;

**Hasta ortopedi tarafından:** Debritleme, Derin doku biyopsi ve kültürü alındı, Ayak topuğu grafisi ve Ayak MR'i çekildi.

**Enfeksiyon hastalıkları tarafından:** Hastaya empirik olarak, Augmentin 1000 mg 2x1, Cipro 750 mg tb 2x1 başlandı.

**HBOT (Hiperbarik oksijen tedavisi)** açısından değerlendirilmesi için Alt ekstremité doppler USG istendi. Sol distal popliteal arterde %60-65 oranında stenoz olarak değerlendirildi.

**Damar cerrahisi tarafından:** Hastaya anjio planlandı. Sol distal popliteal artere stent uygulandı. Sol alt ekstremité kontrol arter dopplerinde: Akım hızları normal sınırdaki ve normal trifazik akım paterni izlendi.

Hastanın kan şekerinin regüle olması. Enfeksiyonunun gerilemesi. Dopplerde kan akımının trifazik olması. Yarının kapanmaması üzerine hastaya HBOT tedavisi planlandı. 30 seans HBO UYGULANDI.



HBOT TEDAVİ 1. SEANS



HBOT TEDAVİ 30. SEANS

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Plastik ve rekonstrüktif cerrahi tarafından** Hastanın 2,25 cm<sup>2</sup> , wagner 3 yarasının kapanmaması nedeniyle, Rekombinat İnsan Epidermal Büyüme Faktörü (HEBERPROT - P®) uygulandı. .Amaç:Diyabetik ayak tedavisinde faydalı granülasyon dokusunun oluşumunu uyararak cilt otogrefti ile yaranın kapanmasını sağlamak. Haftada 3 kez 75 µg ,intralezyonal enjeksiyon şeklinde ,4 hafta uygulandı . Yara yeri kapanan hasta taburcu oldu .



EGF uygulamanın 1. Günü



EGF uygulamanın 4. Haftası



Taburcu olduktan 2 hafta sonra

**TARTIŞMA:** 1.Basamakda görevli aile hekimlerinin koruyucu hekimlik açısından ,diyabet hastalarında ayak bakımı hakkında ,hastaların bilgilendirilmesi ve yara enfeksiyonu gelişen vakalardada multidisipliner yaklaşım gerekmektedir .

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik ayak; yara iyileşmesi; epidermal büyüme faktörü

### EVALUATION OF SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX IN HYPOTHYROID PATIENTS, HYPOTHYROID STATE AND EUTHYROID STATE AFTER LEVOTHYROXINE TREATMENT

AHMET TOYGAR KALKAN, GÖKNUR YORULMAZ

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ FAKÜLTESİ TIP BİLİMİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ENDOKRİNOLOJİ BÖLÜMÜ

**Introduction:** There are several specific inflammatory state correlates among patients with hypothyroidism, but most studies do not evaluate the change in inflammatory parameters during the treatment. In recent years, systemic immun-inflammation index (SII) is used as an objective inflammatory marker in malign patients or who has vasculites. It is calculated by multiplying the platelet count by the number of neutrophils and divided by the lymphocyte count. Neutrophil lymphocyte ratio is also using for inflammatory process. The aim of this study was to evaluate the comparison of the systemic immune-inflammation index and neutrophil-lymphocyte ratio in hypothyroidic state and euthyroidic state of hypothyroid patients.

**Materials and Methods:** We planned to evaluate 20 patients with hypothyroidism in hypothyroid and post-treatment euthyroid conditions and recorded the data of the patients consecutively. SII, neutrophil lymphocyte ratio, thyroid stimulan hormone(TSH), creatinine, ALT(alanine aminotransferase) , and AST (aspartate aminotransferase) were analysed.

**Results:** Euthyroid and hypothyroid state results of patients are summarized in Table 1.

**Table 1.** Euthyroid and hypothyroid state results of patients

	Hypothyroid (mean)	Euthyroid(mean)	p
SII	532551,518	603819,037	0,090
NLR	2,048	2,217	0,190
AST	22,65	18,85	0,018
ALT	22,45	18,60	0,020
Creatinine	0,84	0,76	0,006
TSH	69,373	1,645	<0,001

**Conclusion:** AST, ALT, creatinine and TSH were significantly different as expected. However there were no significant differences for both SII and NLR in hypothyroidic state and euthyroidic state after treatment. The reason for the lack of difference may be the small number of the patients included in the study. For this reason more comprehensive studies are needed.



# SÖZEL BİLDİRİLER

S 077

## SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ HASTALARINDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

HACER SALMAN

İSTANBUL SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ MEHMET AKİF ERSOY GÖĞÜS KALP DAMAR CERRAHİSİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI B.D. İSTANBUL

**Amaç:** Çalışmamızda amacımız subklinik hipotiroidi hastalarında ortalama trombosit hacminin saptanmasıdır.

**Yöntem:** Çalışmamıza hastanemiz iç hastalıkları polikliniğine başvuran 50 subklinik hipotroidi tanısı konmuş hastalar ile 35 sağlıklı kontrol grubu alındı. Ortalama trombosit hacmi otomatik kan sayım cihazı ile ölçüldü.

**Bulgular:**Subklinik hipotiroid hasta grubunda yaş ortalaması  $38.6 \pm 10.8$ , kontrol grubu yaş ortalaması  $36,7 \pm 10.5$  istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ortalama trombosit hacmi subklinikhipotroid hastalarında  $10.2 \pm 0.87$ , kontrol grubunda  $10.1 \pm 0.64$  ve subklinikhipotroidi de istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

**Sonuç:**Trombositlerin inflamasyon ve immün aktivitede önemli görevlere sahiptir. Ortalama trombosit hacmi (OTH) kanda bulunan trombositlerin ortalama boyutunun ölçümüdür ve trombosit fonksiyonunu değerlendirmede basit ve ucuz bir parametredir. Artmış OTH değerleri birçok hastalıkta araştırılmış ve sistemik inflamasyonun göstergesi olarak kullanılabilceği vurgulanmıştır.Büyük trombositlerin küçüklere oranla daha fazla trombotik potansiyel taşımakta olduğu, daha fazla yoğun granüller içerdiği ve metabolik ve enzimatik olarak daha aktif oldukları bilinmektedir. Artmış trombosit aktivasyonunun kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.Subklinikhipotiroidili hastalarda artmış ateroskleroz riski ve kalpte yapısal ve fonksiyonel bozulma diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak da görülmektedir. Çalışmamızda subklinikhipotiroid hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunan OTH kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılabilir. OTH değerlerinin takip edilerek ilerleyen dönemlerdeki ateroskleroz riski gösterilebileceğini düşünmekteyiz.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 078

## AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE TROMBOLİTİK TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN BELİRLENMESİNDE QT DISPERSİYONU İLE QRS SELVESTER SKORLAMASININ KARŞILAŞTIRILMASI

MUSTAFA HAKAN YILMAZTÜRK, OSMAN MAVİŞ

SB TAKSİM EAH, İSTANBUL

**Amaç:** Tüm Dünyada ölüm nedenleri arasında birinci sırayı kardiovasküler hastalıklar, bu grup içerisinde de en önemli yeri koroner arter hastalıkları (KAH) almaktadır. Problemin büyüklüğüne rağmen, 1978'den beri mortalitede cesaret verici azalma başarılmıştır. Bu azalmada baş rolü kolesterol seviyesi ve sigara içme oranındaki düşüşlerle, yaşam tarzındaki değişiklikler oynamıştır. Ayrıca hastane öncesi resüsitasyon uygulaması, koroner yoğun bakım üniteleri, trombolitik tedavi, balon anjioplasti, stent veya koroner arter bypass cerrahisi gibi revaskülarizasyon girişimlerinin de koroner arter hastalıklarında sağlanan bu olumlu sonuca katkısı vardır. Ülkemiz için özellikle korunma yönünden aynı iyimserlikte konuşmak zordur.

AMİ'nün tedavisinde bugüne kadar gerçekleştirilen en önemli gelişmelerden birisi de trombolitik tedavidir. Bu tedavi son 20-30 yıldır tüm dünyada AMİ'nün tedavisinde rutin olarak kullanılmaktadır. Bilindiği gibi AMİ'ne neden olan komplet koroner arter tıkanması, büyük çoğunlukla arterde ülser veya fissüre bir ateromatöz plak üzerinde trombüs oluşması ile meydana gelmektedir. Trombolitik tedavinin amacı; koronerleri tıkayan trombüsü eriterek tıkanmış arterde açıklığın devam ettirilmesi ve bunun sonucunda sol ventrikül fonksiyonlarının süratle düzeltilmesi yoluyla AMİ'nün erken ve geç mortalitesini azaltmaktır. Trombolitik tedavi AMİ iyileştikten sonra geç dönem prognozu da olumlu yönde etkiler. Ayrıca aritmogenezini azaltır ve kollateral sirkülasyonu da uyararak ileride başka bir koroner arterde oluşabilecek oklüzyonu engeller.

AMİ sırasında trombolitik tedavi ile gerçekleştirilen reperfüzyon, iskemik myokardı korumakta ve böylece nekroz alanını kısıtlamaktadır. Sonuç olarak, sol ventrikül fonksiyonları korunmakta ve myokard infarktüsünün erken mortaütesi azalmaktadır. Reperfüzyon ile kurtarılan iskemik myokard miktarı, reperfüzyon öncesi iskeminin süresine, reperfüzyonun hızına, hasta koroner arter yaygınlığı ve kollateral sirkülasyonun genişliğine bağlıdır.

Günümüzde çeşitli trombolitik ajanlar, oluşmuş trombüsü çözmek amacı ile intrakoroner veya intravenöz uygulanmaktadır ve hangi yolla kullanılırsa kullanılsın bu ajanlarla %85'e varan reperfüzyon sağlanmaktadır. AMİ geçiren ve hastaneden taburcu olan hastaların yaklaşık %10'u ilk bir yıl içinde kaybedilmektedir. Bu ölümlerin 1/3'ü ani ölümdür ve genellikle ventriküler aritmilere bağlı olarak gerçekleşmektedir.

Gerek hastane içinde, gerekse hastane dışındaki ölümlerin en önemli belirleyicileri infarkt alanının genişliği, infarkt arterinin açıklığı ve bunlara bağlı sol ventrikül fonksiyonlarıdır. İnfarkt sonrası hemen başlayan "ventriküller remodeling" prosesi tehlikeli ventriküler aritmiler için bir "substrat" oluşturmaktadır. Ayrıca akut iskemi ile önemli hemodinamik, metabolik, elektrofizyolojik ve nörohumoral değişiklikler oluşmaktadır. Artmış sempatik aktivite, hipoksi, anaerobik metabolitlerin birikimi, pH değişiklikleri, intrasellüler ve ekstrasellüler iyonik değişiklikler, aksiyon potansiyeli süresi ve repolarizasyonunda değişiklikler, after depolarizasyonlar gösteren lokal hücre kümeleri oluşumu, ventrikül duvarında gerilme, ekspansiyon ve remodeling görülmekte ve böylece aritmilerin oluşumu için elverişli bir ortam oluşmaktadır. Bu dönemde aritmiler re-entrant bir yolla veya artmış otomatisme ile meydana gelmektedir. İskemik bölgedeki komşu lifler arasında önemli repolarizasyon farklılıkları olabilmektedir. Böylece fokal re-entry devreleri oluşabilmektedir. Yine akut iskemik dokuda fraksiyone potansiyellerin olduğu, akımın iletilmesinin gerektiği ve böylece re-entry için elektrofizyolojik bir substrat olduğu gösterilmiştir. Vent-

# SÖZEL BİLDİRİLER

riküler fibrilasyon, yavaş ileti ile birlikte ventriküler toparlanmanın değişik bölgelerde ve zamanda asenkron bir şekilde oluşması ile ortaya çıkmaktadır. İnsan kalbinin elektriki aktivasyonu sırasındaki değişen boyutlarda İnfarktın etkilerinin gözlemlenmesi sonucu elde edilen prensipler kullanılarak geliştirilen Selvester QRS skorlama sisteminin infarkt boyutuyla korelasyon gösterdiği kanıtlanmıştır. Ayrıca AMI sonrası oluşan QT dispersiyonundaki artışın da elektrofizyolojik substrat oluşturmakta geç dönemde görülen ventriküler aritmilerde ve prognoz üzerinde önemli rol oynayabileceği yayınlanmıştır.

Reperfüzyonun değerlendirilmesi hastanın prognozu ve tedavi protokolünün belirlenmesinde önemli bir göstergedir. İnvazif yöntemlerin pahalı ve güç ulaşılabilir olması nedeniyle simültane ve erken koroner anjiyografi yapılmayan durumlarda trombolitik tedavinin terapötik başarısını gösterecek noninvazif yöntemler araştırılmıştır. Seri kreatin kinaz (CK), CK-MB izoenzimi, troponin, aspartat amino transferaz (AST) takipleri ve EKG analizleri tedavi etkinliğinin göstergesi olabilecek noninvazif ölçümlerdir. CK, CK-MB, AST değerlerinin daha çabuk yükselmesi, erken pik değerine ulaşarak daha önce düşmesi, EKG bulgularında ST segment elevasyonunun kısa sürede izoelektrik hatta inmesi, R dalga boyunda kaybın az olması ve Selvester'in modifiye QRS skoru yardımı ile tayin edilen infarkt alanının küçülmesi trombolitik tedaviden yararlandığını gösteren verilerdir. Son yıllarda buna trombolitik tedaviden yararlandığı anjiyografik olarak ispatlanmış hastaların QT dispersiyonunun ve Sinyal ortalamalı EKG ile sağlanan geç potansiyel insidensinin daha düşük olduğuna dair çalışmalar da eklenmiştir.

Çalışmamızda, yaklaşık 20 yıldır KYBÜ mevcut olduğu halde, halen kateter laboratuvarı olmayan Hastanemizde yaklaşık 7 yıldır uygulanan, trombolitik tedavi sonuçlarının değerlendirilmesini ve MI sonrası risk stratifikasyonunu, EKG üzerinde QT dispersiyonu ve Selvester'in modifiye QRS skorlama sistemini kullanarak araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma Ağustos 1994 ile Kasım 1996 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitesine yatırılan, ilk kez AMİ 99 olguda gerçekleştirildi. Trombolitik tedavi uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasındaki infarkt büyüklüğünün saptanmasında QT dispersiyonu (QTd) ve Selvester QRS Skorlaması (SQSS) açısından anlamlı fark olup olmadığının araştırılması ve bunlarla myokard infarktüsünün erken (ilk 10 gün) morbidite ve mortalitesi arasındaki ilişkinin tespit edilerek invaziv kardiyolojik girişim imkanı bulunmayan ortamlarda hastaların post MI risk stratifikasyonunun daha sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi amaçlandı.

Çalışmaya AMİ ön tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan ve aşağıdaki kriterler uyan hastalar alındı:

- İskemi ile uyumlu, 30 dakikadan fazla devam eden ve nitratlara cevapsız göğüs ağrısı,
- Ağrının başlangıcından beri geçen sürenin en fazla 12 saat olması,
- Üç inferior derivasyondan ikisi ya da birbirini takip eden iki prekordial derivasyonda 0,1 mV'un üzerinde ST segment elevasyonu veya posterior infarkta bağlı olarak anterior derivasyonlarda ST depresyonu.

Aşağıdaki kriterleri taşıyan hastalar çalışmadan çıkarıldılar:

- Trombolitik tedaviye kontrendikasyonu olanlar,
- Daha önce myokard infarktüsü geçirenler,
- EKG'de sağ veya sol dal bloğu olanlar,
- Kronik atrial fibrilasyonu olanlar,
- EKG'de ileri derecede atrioventriküler (Mobitz II veya üstü) ileti defektı olanlar,
- Wolf-Parkinson-White sendromu gibi preeksitasyonu olanlar,
- Tüm Diabetik Hastalar.

Hastalar;

- Streptokinaz uygulananlar (Vaka grubu)
- Streptokinaz uygulanmayanlar (Kontrol grubu) olmak üzere iki bölüme ayrıldılar.

Bu hastalarda Qtd derecesi, Qtcd derecesi, Selvester QRS skoru ile infarkt büyüklüğü ölçülerek tespit edildi

# SÖZEL BİLDİRİLER

Ağrı başlangıcından sonraki ilk 12 saat içinde başvuran ve belirlenen kontrendikasyonları [aktif iç kanama, aort diseksiyonu, yakın zamanda geçirilmiş kanama, son 2 aydaki serebrovasküler hadise, son 2 haftada geçirilmiş cerrahi operasyon, kontrol edilemeyen hipertansiyon (>180/110), uzamış travmatik kardiyopulmoner resusitasyon, diyabetik hemorajik retinopati, kanama diatezi, terminal non-kardiak hastalık bulunması, SK alerjisi] taşımayan tüm hastalara Pharmacia AB, Stockholm - İsveç patentli Kabikinase® 1.500.000 Ünite preparatı 10 ml enjeksiyonluk suda çözüldükten sonra köpük oluşturmadan dikkatle sallandı ve 100 ml % 0.9 NaCl içinde 30 ila 45 dakikada infüze edildi. İnfüzyon esnasında hipotansiyon ve/veya bradikardi gelişmesi durumunda doz daha yavaş verilmek (60 dakikaya kadar) sureti ile tamamlandı; gereğinde sıvı yüklemesi ve vazopressor ajanlar uygulandı.

QT dispersiyonu (repolarizasyon inhomojenitesi markeri) hesaplayabilmek için SKZ uygulanan (vaka grubu) ve uygulanmayanlarda (kontrol grubu) 0.saat (QTd0), 48.saat (QTd48), ve 10. gün (QTd10) EKG'leri alınarak her birinden maximum ve minimum QT intervallerinin farkı hesaplandı (Qtd=max QT-min QT). Zaman içindeki seyrine bakıldı; QT intervali, QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının sonu (T-P izoelektrik hattına dönüşü) arasındaki süre olarak tanımlandı. Ancak, T dalgasının sonunu her zaman tam olarak tespit etmek mümkün olmadı. U dalgasının mevcut olması halinde T dalgasının sonu T ve U dalgalan arasındaki eğrinin en düşük olduğu nokta olarak ahndı. QT intervali Bazett formülü [ $QTc=QT(s) / \sqrt{RR}$  intervali(s)] ile kalp hızına göre düzeltildi ve Qtd değerleri elde edildi. Çalışmamızda 25 mm/sn hızla çekilmiş EKG'lerin fotokopi ile iki misli büyütülmesinden sonra ölçümlerimizi yapık. Sonuçları Bilgisayara girdikten sonra aynı değerlerin Microsoft Excel 5.0 ile hızı göre düzeltilmişini hesaplattırdık.

**Selvester QRS Skorlaması:** Selvester ve arkadaşları MI tanısı için insan kalp aktivasyon sırasının bilgisayar simülasyonunu temel alan standart 12 derivasyonlu EKG kullanan bir QRS puanlama sistemi geliştirmişlerdir. Bu simülasyon yüzey EKG'yi etkilediği bilinen tüm major değişkenleri kapsamaktadır. (Purkinje ileti sisteminin ve ventriküler myokardiumunu geometrisi, Myokardium boyunca elektriksel yayılma modeli, Thorax duvarını, akciğeri, miyokardiumu, intrakardiak kanı kapsayan bir realistik; homojen olamayan erişkin erkek iletkeni) Selvester QRS sistemine göre (54 kriterli, 32 puanlı komplet sistem) infarkt büyüklüğü tahmini için vaka ve kontrol gruplarında taburculuk öncesi EKG'lerde gerekli ölçümler yapıldı. Bu sistemde III ve aVR hariç diğer 10 derivasyondaki Q, R ve S dalgalanının amplitüdüleri, genişlikleri ve birbirlerine oranları belli puanlar almakta ve toplam puan bir olgunun skorunu teşkil etmektedir.Genellikle bilinmektedir ki hasta prognozu ve kardiyak fonksiyon infarkte olmuş sol ventrikülün büyüklüğü ile ilgilidir. Dolayısıyla hem akut hem de subakut myokard nekrozunun boyutunun ölçülmesi için güvenilir klinik yöntemlere ihtiyaç vardır.

**Bulgular:** Çalışmaya trombolitik tedavi uygulanan toplam 99 hasta alındı. Vaka grubundaki olguların yaş ortalaması 52.8 olup standart sapması 9,7 yıldır. Kontrol grubunda ise yaş ortalaması daha büyüktü (56,8) ve standart sapma 14 yıldır. Vaka grubunun kontrol grubuna nazaran daha genç olması bize kliniğimizde, en azından çalışmaya başladığı yıllarda, yaşın da trombolitik tedavi için bir kontrendikasyon olarak kabul edildiğini telkin etmektedir. Halbuki ISIS-2 çalışmasında 80 yaşın üzerinde 400'den fazla hastaya herhangi bir belirgin kanama komplikasyonu olmaksızın trombolitik tedavi uygulandığı bildirilmiştir. Bu daha sonra ASSET çalışması ile de desteklenmiştir. Ayrıca ileri yaşdaki hastalarda trombolitik tedaviye kontrendikasyonu olanların, daha önce myokard infarktüsü geçirenlerin, EKG'de sağ veya sol dal bloğu olanların, Kronik atrial fibrilasyonu olanların, EKG'de ileri derecede atrioventriküler (Mobitz II veya üstü) ileti defekti olanların, Wolf-Parkinson-White sendromu gibi preeksitasyonu olanların ve diyabetiklerin çok daha sık olduğu ve dolayısıyla çalışma dışı bırakılanların da bu yaş grubunda daha sık olduğu haürlanmalıdır. Vaka grubundaki hastalar ağrının başlangıcından ortalama 195 ± 157 dakika (30 ila 720 dk) sonra yoğun bakım ünitesine alındılar ve ağrının 210 ± 157.dakikasında intra-venöz yolla streptokinaz uygulaması yapıldı. Kontrol grubunda ise hastalar ağrının başlangıcından ortalama 417 ± 369 dakika (30 - 1440 dk) sonra yoğun bakım ünitesine alındılar ve bu hastalara, SKZ uygulanama-masmdaki -maddi yetersizlikten sonra- ikinci faktörü KYBÜ'e geç ulaşmaları teşkil etti. Vaka grubunda erkek hasta sıklığı %79,3(46) olup kontrol grubunda erkek hasta sıklığı %65,9 (27) ile daha düşüktü. Kontrol grubunda kadın hastanın daha fazla bulunması KYBÜ'e -belki de şikayetlerinin daha az ciddiye alınmasından dolayı- daha geç ulaşmaları ve kadın hastaların daha büyük ekonomik

# SÖZEL BİLDİRİLER

sorunlar içinde bulunmalarına bağlandı. (Grafik 1)

Vaka grubu Aterosklerotik risk faktörleri açısından incelendiğinde hipertansiyon % 23,2 (13 ) LVH %18 (9), sigara %81(47), alkol %27,6 (16) ve heredite %24,1 (14) sıklığında saptandı. Kontrol grubunda aterosklerotik risk faktörleri araştırıldığında hipertansiyon % 34,1 (14) ile daha sıklı. Bunun da hipertansiyonu bulunan hastaların SKZ kontrendikasyonlarına daha sık sahip olmalarına bağlanabileceği düşünöldü. LVH %24 (10) Sigara % 73,2 (30) alkol %26,8 (11) ve heredite %31,7 (13) değerleri ile hemen hemen vaka grubunun aynısıydı. Vaka grubundaki hastalarda infarkt öncesi %48,3 (28) hastada stabil ve anstabil angina mevcut idi. Kontrol grubunda ise bu oran %70,7 (29) idi. Bunun SKZ uygulanmayan hastalar arasında kronik koroner kalp hastalığı olanların daha fazla olduğu ve bunlarda trombolitik tedaviden çekinildiği ve/ veya gerek görülmediğine bağlı olabileceği düşünöldü. Hastaların geliş semptomlarına bakıldığında vaka grubunun %94,8'inde (55) kontrol grubunun ise %92,7'sinde (38) geliş semptomunun göğüs ağnsı olduğu gözlendi. Hastaların koroner yoğun bakım ünitesinde yatış günlerine bakıldığında SKZ uygulanan grupta  $3,02 \pm 0,93$  ile kontrol grubuna nazaran ( $2,93 \pm 1,13$ ) biraz daha uzun olduğu göröldü. Serviste de durum hemen hemen benzerdi (vaka grubu  $7,34 \pm 2.23$  ve kontrol grubu  $7,17 \pm 3,02$ ). Vaka grubunda Myokard İnfarktüsü lokalizasyonu %50 (29) olguda anterior olup %48 (28) inferior %2 (1) vakada da subendokardialdi. Kontrol grubunda ise anterior %51 (21) inferior %34 (14) vakada görülürken subendokardial MI sayısı SKZ uygulanan gruptakinden %15 (6) değerleriyle daha fazlaydı. (Grafik 2) SKZ uygulananların 25'ine (%43) uygulanmayanların ise 7'sine (%17) Lidocaine verildi. Son bir yıl içinde, yapılan araştırmaların da verdiği cesaretle ve aritmalin mortalité üzerindeki olumsuz etkisinin saptanmasıyla kliniğimizde de Lidocain'in daha az kullanıldığı göröldü.

SKZ uygulananların 27'ine (%46,6) uygulanmayanların ise 13'üne (%31,7) beta-bloker verildi. Son bir yıl içinde, kliniğimizde yapılan bir çalışma dolayısıyla ve son zamanlardaki yayınların da etkisiyle (Beta-Bloker kullanımının arttığı göröldü. Ca kanal blokerleri açısından durum değerlendirildiğinde SKZ uygulananların 6'sına (%10,3) uygulanmayanların ise 10'una (%24,4) verildiği göröldü. Bu farklılık kontrol grubunda subendokardial MI sayısının daha fazla olmasına (n=6) bağlandı. SKZ uygulananların 12'sine (%21) uygulanmayanların ise 3'üne (%7) ilk 48 saat boyunca devamlı Nitrat verilmediği gözlendi. Bu durum trombolitik tedavinin aynı geçirici etkisi kadar SKZ'e bağlı hemodinamik komplikasyon-lara da bağlandı. Vaka ve kontrol gruplarını komplikasyonlar açısından ele aldığımızda bulgular çarpıcıydı. Kliniğimizde uygulanan kayıt sistemiyle hasta popölasyonumuzu sürekli takip etmek istesek de bunda başarılı olamadığımızdan dolayı yalnızca hastane içi komplikasyonlar ve mortalité araştırılabilirdi. Vaka grubunda en sık gözlenen komplikasyon Ventriküler erken vurulardı ki bunların çoğunun reperfüzyon aritmisi olduğu düşünöldü. Kontrol grubunda ise en sık görölen komplikasyonlar post- MI Angina ve Kalp yetersizliğiydi ve bunlar vaka grubuyla karşılaştırıldıklarında ileri derecede anlamlı olarak fazlaydılar. Kontrol grubunda perikardit, endokardit ve kardiyojenik şoka (ki bu vaka kaybedildi) rastlanırken vaka grubunda bunlara hiç rastlanmadı. Vaka grubunda ventriküler fibrilasyona daha çok (n=3) rastlandı. Bunların hepsi zamanında defibrile edilerek kurtarıldı. Kontrol grubunda ventriküler fibrilasyona daha az (n=2) rastlanmasına rağmen bunlardan biri defibrilasyona cevap vermeyerek kaybedildi. Buna karşılık kontrol grubunda A-V Blok, Atrial Fibrilasyon, Dal Blokları gibi komplikasyonlara hiç rastlanmadı. Sustained VT her iki grupta da eşit sıklıktaydı (n=1). Çalışma grubumuz mortalité açısından ele alındığında SKZ uygulanan grupta hiç bir hastanın kaybedilmediği, kontrol grubunda ise biri ventriküler fibrilasyona diğeri ise kardiyojenik şoka bağlı olarak iki hastanın ex olduğu göze çarptı. Dolayısıyla çalışma grubumuzda toplam mortalitenin % 2 civarında olduğu göröldü. Bu ilk bakışta dünya literatürüne göre (%6-8) oldukça iyi bir rakam olarak göze çarpmasına rağmen çalışma grubumuzun yaşının relatif olarak daha genç olduğu ve tüm diabetik hastaların, trombolitik tedaviye kontrendikasyonu olanların, daha önce myokard infarktüsü geçirenlerin, EKG'de sağ veya sol dal bloğu olanların, Kronik atrial fibrilasyonu olanların, EKG'de ileri derecede atrioventriküler (Mobitz II veya üstü) ileti defekti olanların, Wolf-Parkinson-White sendromu gibi preeksitasyonu olanların çalışma dışı bırakıldığı göz önüne alındığında %2'lik bu mortalité değerinin istatistiki değer taşımadığı düşünöldü.

Çalışmamızın metodunu teşkil eden parametrelerden 10. gün EKG'sinden hesaplanan Selvester QRS Skoruna bakıldığında QRS Skorunun vaka grubunda 7,15 (n=39) kontrol grubunda ise 8,64 (n=25) olduğu göröldü. Bu değerlerin 3'le çarpılmasıyla, vaka grubunda ventrikülün %21,46'sının kontrol grubunda ise %25,92'sinin haraplandığı

# SÖZEL BİLDİRİLER

anlaşıldı. Bu değerler SPSS for windows 5.0.1 kullanılarak student t-testi ile analiz edildiğinde sonuçların anlamlı ( $p < 0,026$ ) olduğu görüldü. Geliş EKG'lerinden ölçülen QT dispersiyonlarına [Qtd(0)] bakıldığında vaka grubununki  $77,34 \pm 18,37$  ( $n = 58$ ) ve kontrol grubunun ise  $69,32 \pm 16,03$  ( $n = 41$ ) ölçüldü. Vaka grubumuzun geliş Qtd'sinin kontrole nazaran oldukça yüksek görülmesi üzerine t-testiyle karşılaştırıldı ve fark yine anlamlı bulundu ( $p < 0,023$ ). Bu değerlerin kalp hızından etkilenmiş olabileceği düşüncesiyle Bazett formülüne göre ve Microsoft Excel 5.0@ aracılığıyla düzeltilmiş ("corrected") Qtd'e çevrildi ve elde edilen değerlere Qtcd(0) dendi. Vaka grubununki  $84,40 \pm 22,57$ , kontrol grubununki ise  $83,02 \pm 20,4$  olduğu görüldü. Bu sonuçlar yine t-testi ile karşılaştırıldığında fark anlamsızdı ve bu da bize Bazett'in 1920 yılında bu formülü tanımlama ihtiyacını niye hissettiğini en güzel şekilde hatırlattı. 48. saat EKG'lerinden elde edilen QT dispersiyonları [Qtd(48)] ölçüldüğünde vaka grubunun  $67,07 \pm 16,32$  ( $n = 57$ ) ve kontrol grubunun ise  $69,1 \pm 16,78$  ( $n = 41$ ) ölçüldü. Bu değerlerin yine SPSS for windows 5.0.1® kullanılarak yapılan Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks test ile Qtd(0) değerleri ile ilişkisi araştırıldığında vaka grubunda da ( $p < 0,70$ ) kontrol grubunda da ( $p < 0,78$ ) azalmanın anlamlı olmadığı görüldü. Bu değerler düzeltildiğinde, Qtcd(48) vaka grubunda  $73,34 \pm 18,49$ , kontrol grubunda ise  $82,32 \pm 19,58$  saptandı ve bu değerlerin yine Wilcoxon testi ile Qtcd(0) değerleri ile ilişkisi araştırıldığında vaka grubunda azalma daha fazla olmakla birlikte ( $p < 0,46$ ) sonucun istatistiksel anlam taşımadığı, kontrol grubunda da azalmanın anlamlı olmadığı ( $p < 0,85$ ) görüldü. 10.Gün EKG'lerinin QT dispersiyonları [Qtd(10)] ölçüldüğünde vaka grubunun  $61,21 \pm 15,07$  ( $n = 41$ ) ve kontrol grubunun ise  $71,13 \pm 20,87$  ( $n = 31$ ) olduğu görüldü. Bu değerlerin Wilcoxon testi ile Qtd(0) değerleri ile ilişkisi araştırıldığında vaka grubundaki azalmanın çok ileri derecede anlamlı olduğu ( $p < 0,01$ ) kontrol grubunda ise azalmanın anlamlı olmadığı ( $p = 0,51$ ) görüldü. Vaka grubunda ölçülen Qtd(0), Qtd(48) ve Qtd(10) değerlerinin SPSS for windows 5.0.1® kullanılarak yapılan Friedman testi ile varyans analizi yapıldığında korelasyon 0,0088 değeri ile çok belirgindi. Nihayet Qtd(0) ve Qtd(10) değerlerinin 10. Gün Selvester QRS skoru ile yine SPSS for windows 5.0,1® kullanılarak yapılan Pearson testi ile korelasyonu hesaplandığında bunun vaka grubunda  $p = 0,033$  değeri ile anlamlı, kontrol grubunda ise  $p = 0,243$  değeri ise anlamsız olduğu görüldü. Aynı hesaplar Qtcd(10) için yapıldığında vaka grubunun  $69,30 \pm 17,94$  kontrol grubunun ise  $81,29 \pm 23,35$  olduğu görüldü. Bu değerlerin yine Wilcoxon testi ile Qtcd(0) değerleri ile ilişkisi araştırıldı-ğında, düzeltilmemişinde olduğu gibi yine vaka grubunda ileri derecede anlamlı olduğu ( $p = 0,016$ ) kontrol grubunda ise anlamlı olmadığı ( $p = 0,806$ ) görüldü. Vaka grubunda ölçülen Qtcd(0), Qtcd(48) ve Qtcd(10) değerlerinin Friedman testi ile varyans analizi yapıldığında korelasyon 0,001 değeri ile çok belirgindi. Qtcd(0) ve Qtcd(10) değerlerinin 10. Gün Selvester QRS skoru ile korelasyonu hesaplandığında da, bunun vaka grubunda  $p = 0,037$  değeri ile anlamlı, kontrol grubunda ise  $p = 0,333$  değeri ise anlamsız olduğu görüldü.

**Sonuç:** Yarım saat süreyle, ST elevasyonu ile birlikte göğüs ağrısı olan hastaların %99'unda AMİ, %80'inde infarkta neden olan arterde tam tıkanıklık olur. Reperfüzyon, transmural MI'den sonra iskemik miyokardın erkenden korunması için mükemmel bir potansiyel sunar. İskemi ve nekroz, kan akımının kesilme süresine, miyokardın oksijen gereksinimine, hipoperfüzyonun derecesine bağlı olarak endokardan epikarda doğru ilerler. Hem ilerlemeyi durdurmak hemde yeni MI gelişimini önlemek için koroner kan akımının restorasyonu gereklidir. İntravenöz SKZ uygulaması da bunun en pratik ve en ucuz yoludur. Biz de İV SKZ uyguladığımız hastalarda EKG'den ölçülen Qtd ve Selvester QRS skorunun AMİ'lü hastaların trombolitik tedavisinin monitörizasyonu esnasında klinisyenlere yol gösterici olacağını gördük. Uygulanması çok pratik olan seri EKG analizlerinde insan kalbinin elektrikli aktivasyonu sırasında değişen boyutlarda İnfarktlardan etkilenmelerinin gözlemlenmesi sonucu elde edilen prensipler kullanılarak geliştirilen Selvester QRS skorlama sisteminin, infarkt boyutuyla korelasyon gösterdiği kanıtlanmıştır. Kabaca hastanın EF'u hakkında bilgi sahibi olup prognoz üzerinde yorum yapabiliriz. Ayrıca AMI sonrası oluşan QT dispersiyonundaki artmanın da elektrofizyolojik substrat oluşturmakta geç dönemde görülen ventriküler aritmilerde ve prognoz üzerinde önemli rol oynayabileceği yayınlanmıştır.

Reperfüzyonun değerlendirilmesi hastanın prognozu ve tedavi protokolünün belirlenmesinde önemli bir göstergedir, bu bağlamda trombolitik tedavinin terapötik başarısını gösterecek non-invazif yöntemler araştırılmıştır. CK, CK-MB, AST değerlerinin daha çabuk yükselmesi, erken pik değerine ulaşarak daha önce düşmesi, EKG bulgularında ST segment elevasyonunun kısa sürede izoelektrik hatta inmesi, R dalga boyunda kaybın az olması ve Selvester'in modifiye QRS skoru yardımı ile tayin edilen infarkt alanının küçülmesi trombolitik tedaviden yarar-

# SÖZEL BİLDİRİLER

lanıldığını gösteren verilerdir. Son yıllarda buna trombolitik tedaviden yararlandığı anjiyografik olarak ispatlanmış hastaların QT dispersiyonunun ve Sinyal ortalamalı EKG ile sağlanan geç potansiyel insidensinin daha düşük olduğuna dair çalışmalar da eklenmiştir.

Çalışmamızda, yaklaşık 20 yıldır KYBÜ mevcut olduğu halde halen kateter laboratuvar ve ekokardiografik inceleme olanağı olmayan Hastanemizde yaklaşık 7 yıldır uygulanan, trombolitik tedavi sonuçlarının değerlendirilmesini ve MI sonrası risk stratifikasyonunu, EKG üzerinde QT dispersiyonu ve Selvester'in modifiye QRS skorlama sistemini kullanarak araştırmayı amaçladık. 99 kişilik çalışma grubumuzda yapılan EKG ölçümlerinde 10. gün EKG'sinden hesaplanan Selvester QRS açısından vaka ve kontrol grupları arasındaki sonuçların anlamlı ( $p < 0,026$ ) olduğu görüldü. Qtd(0) ve Qtd(10) değerlerinin 10. Gün Selvester QRS skoru ile "Correlation Coefficients"i hesaplandığında bunun vaka grubunda  $p < 0,033$  değeri ile anlamlı, kontrol grubunda ise  $p < 0,243$  değeri ile anlamsız olduğu görüldü. Nispeten basit, non-invasiv, her zaman ulaşılması mümkün yüzey EKG' den hesaplanabilir olması, aritmik ve prognostik bilgi vermesi ile QT dispersiyonu ile Selvester QRS Skorlama sistemi trombolitik tedavinin etkinliğinin belirlenmesinde dolayısıyla post-MI dönemde, risk stratifikasyonunda kullanılabilecek bir yöntem olarak görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** AMI, Selvester, Otd

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 079

## MİDEDE SAFRA GÖRÜLMESİ ALKALEN REFLÜ GASTROPATİ MİDİR?

MELTEM GÜMÜŞ

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ, HEPATOLOJİ VE BESLENME BİLİM DALI,  
KONYA

**Amaç:** Alkaleen reflü gastropati, duodenal içeriğin uzun süreli enterogastrik reflüsü sonucunda gastrik mukozada hasar ve enflamasyon oluşmasıdır. Duodenogastrik reflü olarak da adlandırılmaktadır. Sıklıkla gastrik ve bilier operasyonlara ikincil görülmekte olup pilor disfonksiyonuna bağlı olarak primer şekilde de gözlenebilir.

**Materyal-Metod:** Ocak 2018-Ağustos 2019 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin Çocuk Gastroenteroloji Bölümünde dispeptik şikayetlerle üst gastrointestinal sistem endoskopi yapılarak safra reflüsü tespit edilmiş 54 olgu çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların mide biopsi örneklerinin histopatolojik incelemelerinde kimyasal gastrit varlığı araştırıldı. Olguların yaş, cinsiyet dağılımı, başvuru yakınmaları, ilaç kullanımları ve endoskopi- biopsi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Olguların yaşları 5-18 yaş arasında değişmekte olup 38'i (%70.1 ) kadın, 16 'sı (%29.6) erkek idi. Hastalarda sıklıkla epigastrik ağrı ve reflü bulguları mevcuttu. Toplamda 54 hastanın midesinde yaygın safra varlığı izlenmişti. Bir olgu geçirilmiş Billroth cerrahisi bulunması nedeniyle, bir olgu glikojen depo hastalığı tanısı nedeniyle çalışmadan çıkartıldı. Olguların 7'sinde (%13.4) kimyasal gastrit ile uyumlu bulgular, 9'unda (%17.3) helicobakter pylori tespit edilmiş olup, yalnızca 1'inde (%1.9) intestinal metaplazi vardı. Midede endoskopik olarak safra saptanması ile alınan biopsi örneklerinde helicobakter pilori varlığı, atrofi, aktivite ve metaplazi saptanması arasında ilişki saptanmadı. ( $p>0.05$ ) Kimyasal gastrit bulunan vakaların yakınmalarının daha uzun sürdüğünü gözlemlendi.

**Sonuç:** Midede safranın görülmesi alkaleen reflü gastropatinin ispatı değildir. Histopatolojik olarak tanı desteklenmeli ve tedavisi sürdürülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Alkaleen Reflü Gastropati, Çocuk



# SÖZEL BİLDİRİLER

S 080

## TELMİSARTAN KULLANIMININ KEMİK DÖNGÜSÜ BELİRTEÇLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

EMRAH ERASLAN<sup>1</sup>, SEVİM GÜLLÜ<sup>2</sup>

1 SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, DR.ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ, TIBBİ ONKOLOJİ KLİNİĞİ

2 ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

**Giriş ve Amaç:** PPAR $\gamma$  agonisti olan tiazolidinedion grubu oral antidiyabetiklerin kemik metabolizmasına olumsuz etkiler gösterdiği bilinmektedir. Ancak PPAR $\gamma$  için parsiyel agonist olan Ang II AT1 reseptör blokleri telmisartanın insanlarda kemik metabolizmasına etkisi bilinmemektedir. İnsanlarda telmisartan kullanımının kemik metabolizmasına net etkisinin hangi yönde olacağını araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal-Metot:** Çalışmaya Mart 2010-Ekim 2010 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, İç Hastalıkları ve Nefroloji Bilim Dallarının polikliniklerine ayaktan başvuran ve hipertansiyon tanısıyla son altı ay içinde antihipertansif tedavi başlanmış hastalar (Telmisartan [N=24] veya losartan [N=21]) dahil edildi. Bilinen kemik hastalığı olanlar, kemik metabolizmasını etkileyebilecek hastalığı veya ilaç kullanımı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma başlangıcında ve üçüncü aydaki kontrol vizitlerinde serum Ca, P, 25 OHD, Ks.ALP, OC, IL-6 ve idrar NTx düzeyleri için ölçümler yapıldı.

**Bulgular:** Her iki grup temel özellikler açısından dengeli dağılmaktaydı, bu özellikler tablo 1'de belirtilmiştir.

**Üç aylık izlemde Ca ve P'de anlamlı değişim görülmezken;** 25 OHD [15.4 (10.2-41.9)'e karşın 17.8 (10.4-49.1)  $\mu$ g/mL, p=0.010] ve PTH [54.39 $\pm$ 25.98'e karşın 45.12 $\pm$ 22.87 pg/mL, p<0.001], Ks.ALP [16.51 $\pm$ 5.02'ye karşılık 15.06 $\pm$ 4.06  $\mu$ g/L, p=0.008], OC [11.27 $\pm$ 5.03'e karşılık 8.96 $\pm$ 5.65 ng/mL, p=0.045], idrar NTx atılımı [96.37 $\pm$ 64.51'e karşılık 43.08 $\pm$ 35.68 nM BCE/mM, p<0.001], IL-6 [17.25 (2.30-196.9)'a karşılık 9.5 (0.8-137.6) pg/mL (p=0.002)] düzeyleri anlamlı şekilde değişti.

Ancak bu parametrelerdeki değişim açısından gruplar arasında fark yoktu.

**Tablo 1.** Olguların temel özellikleri (N=45)

Parametre	Telmisartan	Losartan	p değeri
Hasta Sayısı	24	21	AD
Cinsiyet			
Kadın	13 (% 54.2)	9 (% 42.9)	AD
Erkek	11 (% 45.8)	12 (% 57.1)	AD
Yaş	53.08 $\pm$ 10.61	48.76 $\pm$ 10.09	AD
BUN (mg/dL)	13.0 $\pm$ 2.9	14.0 $\pm$ 3.2	AD
Kreatinin (mg/dL)	0.77 $\pm$ 0.09	0.80 $\pm$ 0.18	AD
Na (mEq/L)	141.0 $\pm$ 1.88	141.5 $\pm$ 1.72	AD
K (mEq/L)	4.53 $\pm$ 0.37	4.44 $\pm$ 0.30	AD
T.ALPH (U/L)	79.33 $\pm$ 19.36	77.28 $\pm$ 20.04	AD

BUN:Kan üre nitrojeni, Na: Sodyum, K: Potasyum, T.ALPH: Total alkalin fosfataz

AD: Anlamlı Değil (p>0.05), yaş ve laboratuvar parametreleri değerleri ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 2.** Gruplara Göre Kemik Metabolizması Parametrelerindeki Değişim

Parametre	Grup İçi Değişim						Gruplar Arası Fark
	Telmisartan			Losartan			
	Bazal	3. Ay	p	Bazal	3. Ay	p	p
Ca (mg/dL)	9.11±0.29	9.07± <b>0.24</b>	AD	9.07± <b>0.31</b>	9.13± <b>0.38</b>	AD	AD
P (mg/dL)	3.40± <b>0.51</b>	3.42± <b>0.59</b>	AD	3.32± <b>0.49</b>	3.33± <b>0.52</b>	AD	AD
25 OHD (µg/mL)	14.35 (10.3-41.9)	17.60 (10.4-49.1)	0.076	16.30 (10.2-41.9)	18.10 (10.7-41.6)	0.054	AD
PTH (pg/mL)	51.51± <b>23.67</b>	46.09± <b>22.84</b>	0.057	57.84± <b>28.75</b>	43.95± <b>23.44</b>	<b>0.003</b>	AD

P: Fosfor, Ca: Kalsiyum, PTH: Parathormon, 25 OHD: 25 hidroksi D vitamini

AD: Anlamlı Değil (p>0.05)

Normal dağılıma uyan değerler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayanlar ortanca (minimum değer-maksimum değer) olarak verilmiştir

25 OHD etkisini arındırmak amacıyla yapılan; kovaryant analizi sonrası ölçülen parametrelerin hiçbirinde anlamlı değişim olmadığı görüldü ve parsiyel korelasyon analizinde NTx ve IL-6 arasında pozitif bir korelasyon saptandı (R=0.338, p=0.033). PTH etkisi arındırıldıktan sonra da parsiyel korelasyon analizinde NTx ve IL-6 arasındaki pozitif korelasyon devam etti (R=0.382, p=0.015).

**Sonuç:** Anjiyotensin II AT1 reseptör blokleri kullanımı insanlarda kemik metabolizması üzerine belirgin bir etkiye sahip değildir.

Çalışmamızdaki kemik rezorpsiyon ve formasyon baskılanması 25 OHD'de artış ve PTH konsantrasyonlarındaki azalma sonucu olmuştur. 25 OHD değişimi önüne geçebileceğimiz bir durum değildi. Önemli bir diğer nokta da 25 OHD'deki küçük bir değişimin kemik metabolizmasında ciddi bir yanıt bulabileceğidir.

Kemik rezorpsiyonu baskılanmasında IL-6 azalmasının ve immün mekanizmanın da rolü olabilir. Buradaki majör etki de D vitaminine bağlı görünmektedir. AT1 blokajının immün mekanizmaya bir katkısı da olabilir.

Sonuç olarak, sunulan bu çalışma bulguları telmisartan kullanımının kemik metabolizması üzerine, PPARγ üzerinden etki eden TZD grubu oral antidiyabetik ilaçlar gibi olumsuz etkiler göstermeyeceğini düşündürmüştür. Ancak AT1 reseptör blokerlerinin etkisi daha büyük hasta sayılarıyla ve alt gruplar (örneğin postmenopozal kadınlar, farklı ilaç ve plasebo grupları) yönünden incelenmelidir. Ayrıca KMY ve kırık riskiyle ilişkisi de değerlendirilmelidir. AT1 blokajının PTH'yi etkileyip etkilemediği, bunun kemik metabolizmasına yansması değerlendirilmelidir; bu değerlendirme için AT1 blokajının tam ortaya çıkacağı, D vitamini düzeyinin en az değişeceği en kısa kontrol süresi ve D vitamini eksikliği olmayan olguların tercihi makul görünmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Telmisartan, 25 OHD, PTH, kemik döngüsü belirteçleri, IL-6

# SÖZEL BİLDİRİLER

## EPİLEPTİK GEBELERDE AKILCI İLAÇ SEÇİMİ

ÖZGÜL OCAK

DEPARTMENT OF NEUROLOGY, FACULTY OF MEDICINE, CANAKKALE ONSEKİZ MART UNIVERSITY,  
CANAKKALE, TURKEY

### AMAÇ

Epilepsinin toplumdaki prevalansı %0,3-0,5 arasındadır ve hastalarında büyük bir kısmını kadınlardan oluşmaktadır. Epileptik gebelerde kullanılan antiepileptik ilaçların ve gebelikte geçirilen nöbetlerin fetüs ve anne sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olabilmektedir. Epileptik gebelerde nöbet tipine en uygun, en düşük dozda ilaç tedavisi ile nöbet kontrolü sağlanmaya çalışılmalıdır. Bu yazıda özellikle epilepsili kadınlar da tedavi planlanması ve AEİ (antiepileptik ilaç)'ların teratojenitesi konusunda bilgi verilecektir.

### BULGULAR

#### Antiepileptik İlaçlar ve Teratojen Etkileri

Gebeliklerin AEİ (Antiepileptik İlaç ) kullanımı fetustaki malformasyon riskini arttırmaktadır ve bu risk gebenin kullandığı antiepileptik ilacın dozuna, politerapi veya monoterapi kullanımına göre, politerapide ise ilaç sayısını göre değişmektedir. Bu yüzden politerapiden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır(Pennell, 2016; Vajda, 2010).

AEİ maruziyetine bağlı en çok görülen fetal malformasyonlar kardiyak malformasyonlar, iskelet anomaliler, kraniofasial etkiler ve ürogenital malformasyonlardır (Meador, 2015; Finnell, 1995). Antiepileptik ilaçların doğumsal malformasyon risklerine göre FDA gebelik kategorileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Antiepileptik ilaçların FDA gebelik kategorileri (Ahmed, 2014)

FDA C kategorisi ilaçlar*	FDA D kategorisi ilaçlar*
<ul style="list-style-type: none"><li>• Acetazolamide</li><li>• Clobazam</li><li>• Ethosuximide</li><li>• Felbamate</li><li>• Gabapentin</li><li>• Lamotrigine</li><li>• Levetiracetam</li><li>• Oxcarbazepine</li><li>• Tiagabine</li><li>• Vigabatrin</li><li>• Zonisamide</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Carbamazepine</li><li>• Clonazepam</li><li>• Phenobarbital</li><li>• Topiramate</li><li>• Valproate</li></ul>

\* FDA (FoodandDrug Administration)'ya göre gebelik kategorileri:

A: Yapılan kontrollü araştırmalarda ilacın ilk trimesterdefetus üzerine zararı gösterilmemiştir. İlerideki gebelik dönemlerinde de ilacın zararlı olduğu yönünde kanıt bulunamamıştır. Gebelerde en güvenilir ilaçlardır. B: Bu kategorideki ilaçlar; gerekliyse hamilelikte kullanılabilirler. C: İlacın gebe için olası yararının, fetus üzerindeki potansiyel zararından daha fazla olacağı düşünülüyorsa kullanılabilir. D: İlacın insanda fetus üzerine zararlı etkisi kanıtlanmıştır. Yarar-zarar oranı dikkate alınarak, yaratabileceği olası riskler anne adayına detaylarıyla anlatılarak, kullanılmalıdır. X: Hamileler ve hamile kalma olasılığı olanlarda kesinlikle kullanılmamalıdır. Henüz A ve B kategorisinde antiepileptik ilaç bulunmamaktadır. Antiepileptik ilaçların fetüs üzerindeki etkileri üç grup altında toplanır; Minör konjenital malformasyonlar, nörokognitif ve gelişimsel sonuçlar ve majör konjenital malformasyonlar (MKM). MKM sıklığı popülasyonda ve AEİ kullanmayan epileptik gebelerde aynı oranlarda bulunmuştur (%1,6-3,2), AEİ kullanan gebelerde ise MKM riski artmış olarak bildirilmiştir (%4-14) (Thomas, 2006; Borgelt, 2016).

# SÖZEL BİLDİRİLER

## **SONUÇ**

Epileptik gebeler riskli gebelik grubunda yer alır. Epileptik gebelerin yaklaşık üçte birinde nöbet sayısı artmakta ve antiepileptik ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik etkileri değişmektedir.

En önemli sorun antiepileptik ilaçların fetus üzerine olan teratojenik etkileridir. Bu yüzden epileptik gebelerde nöbet tipine en uygun, en düşük dozda ve teratojen etkisi en az olan ilaç tedavisi ile nöbet kontrolü sağlanmaya çalışılmalıdır.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 082

## YENİ NESİL ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR VE AKILCI KULLANIMI

ÖZGÜL OCAK<sup>1</sup>, HAMİT ÇELİK<sup>2</sup>, BEHÇET VARIŞLI<sup>3</sup>

1 DEPARTMENT OF NEUROLOGY, FACULTY OF MEDICINE, CANAKKALE ONSEKİZ MART UNIVERSITY, CANAKKALE, TURKEY

2 NEUROLOGY CLINIC, PRIVATE BUHARA HOSPITAL, ERZURUM, TURKEY

3 DEPARTMENT OF EMERGENCY MEDICINE, CANAKKALE STATE HOSPITAL, CANAKKALE, TURKEY

Antiepileptik ilaçlar klasik (benzodiazepinler, karbamazepin, etosüksimid, fenitoin, primidon, fenobarbital, valproik asit) ve yeni nesil (zonisamid, tiagabin, gabapentin, vigabatrin, felbamat, lamotrijin, topiramamat, eslikarbazepin asetat, briverasetam, okskarbazepin, levetirasetam, retigabin, pregabalin, lakozamid vb.) olarak ikiye ayrılır. Yeni antiepileptik ilaçlar (YAI), klasik antiepileptik ilaçların yan etkilerini iyileştirmek amacı ile geliştirilmişlerdir. Yeni nesil antiepileptikler yan etki profili, ilaç etkileşimi ve teratojenite açısından avantajlı olsalarda etkinlik konusunda klasik antiepileptiklerden daha etkili oldukları gösterilememiştir. Bu derlemede yeni antiepileptik ilaçların etkileri ve yan etkileri anlatılarak klinisyenlere yol gösterilmesi amaçlanmaktadır.

### BULGULAR

#### EPİLEPSİDE YENİ TEDAVİLER

- **Zonisamid (ZNS);** Sodyum kanal blokajı, T tipi kalsiyum akımının azaltılması ve karbonik anhidrazın zayıf inhibisyonu yaparak etki eder.
- **Vigabatrin (VGB);** GABA transaminaz'ı geri dönüşümsüz inhibe edip GABA'yı arttırarak etki göstermektedir.
- **Lamotrijin (LTG);** Voltaj bağımlı Na kanal blokajı yaparak glutamat salınımını bloke eder.
- **Gabapentin (GBP);** Voltaj kapılı kalsiyum kanalının alfa-2 delta subünitine bağlanarak kalsiyumun hücre içine geçişini azaltır.
- **Felbamat (FBM);** NMDA antagonizması, GABA cevabını potansiyalize eder, sodyum kanal blokajı ve yüksek voltaj kapılı kalsiyum kanal blokajı yapar.
- **Tiagabin (TGB) ;** Presinaptik GABA geri alımını ve glial GABA transporter-1 (GAT-1)'in selektif blokajını yapar.
- **Okskarbazepin (OXC);** Voltaj duyarlı sodyum kanallarını bloke eder ve hipereksite nöronal membran stabilizasyonunu sağlar
- **Lakosamid (LCM);** Sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonu yaparak etki gösterir
- **Topiramamat(TPM);** Voltaj kapılı kalsiyum kanal blokajı, GABA agonizması, AMPA/kainat reseptör antagonizması, yüksek voltajlı kalsiyum kanal inhibisyonu ve zayıf karbonik anhidraz inhibisyonu yapar.
- **Levetirasetam(LEV);** Sinaptik vezikül protein SV2A üzerinden nörotransmitter salınımını azaltır.
- **Pregabalin (PGB);** Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alfa2 delta subunitine bağlanarak kalsiyumun hücre içine geçişini azaltır.
- **Perampanel (PER);** Postsinaptik selektif nonkompetitif AMPA-glutamat reseptörünün antagonistidir.
- **Eslikarbazepine (ESL);** Sodyum kanal blokajı ve glutamat salınımı azaltır.
- **Brivarasetam (BRV);** AMPA reseptörleri ve kalsiyum kanal inhibisyonu yapar.
- **Kannabidiol;** Sodyum kanallarında modülasyon, adenosin geri alımı blokajı ve G protein reseptör 55 (GPR55) antagonistidir.
- **Everolimus;** Rapamisin (mTOR) yolunun inhibisyonu yapar.
- **Kannabidivarin;** Kannabidivarin "Cannabissativa"nın aktif bölümü olan fitokanabinoiddir.
- **Retigabin (RTG);** Nöron spesifik Kv7 kanalları aracılı, M tipi voltaj bağımlı potasyum kanallarını açarak ve nöronların GABA-akımını artırır.

# SÖZEL BİLDİRİLER

## **SONUÇ**

Yeni nesil antiepileptik tedavi kullanan hastaların oranı son yıllarda belirgin artış göstermiştir. Yeni nesil antiepileptik ilaçlar klasik antiepileptik tedaviler ile karşılaştırıldığında daha iyi tolere edilmektedir ve bu nedenle klasik antiepileptik tedavi yan etkilerinden olumsuz etkilenen hastalar için yeni alternatifler sunmaktadır. Deneyimler arttıkça bu ilaçların klasik antiepileptiklerin yerini almaya başlayabileceği açıktır.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 083

## SPLENEKTOMİ NE, NE ZAMAN, NİÇİN?

MANOLYA GÖKREM

SAMSUN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI

**Giriş:** Splenektomi çok farklı nedenlerle yapılabilmektedir. Splenektominin nedenlerinin çoğunluğunu medikal tedaviye dirençli ve şiddetli seyreden hematolojik hastalıklar oluşturur. Bu çalışmada, kliniğimizde hematolojik nedenlerle tanı ve tedavi amaçlı splenektomi yapılan hastalar ve sonuçlarını sunmayı amaçladık.

**Yöntem:** Bu çalışmada Eylül 2005 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinde splenektomi yapılan 184 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya, bu hastalardan Hematoloji Bilim Dalına başvuru yapan ve hematolojik hastalığı nedeni ile splenektomi yapılan 54 hasta dahil edildi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması  $43,93 \pm 16,9$  olup, %63 hasta kadın %37 hasta ise erkek idi. Splenektomi endikasyonu olan hematolojik hastalıklar; İmmün trombositopenik purpura (İTP), Herediter sferositoz (HS), Otoimmün hemolitik anemi, Hairy cell lösemi, Hodgkin lenfoma, Kronik lenfositik lösemi idi. En sık splenektomi yapılan hematolojik hastalık İTP (%70,4) idi. İTP hastalarında K:E oranı 2 olarak tespit edildi. Hairy cell lösemi nedeniyle splenektomi yapılan 4 hastanın 3'ü erkek idi. Hastaların %70,4'ünde dalak boyutu normal saptandı. İTP nedeniyle splenektomi yapılan hastaların %92,1'inde dalak boyutu normal idi. Ameliyat sırasında %13 hastada aksesuar dalak tespit edildi. Hastaların hastaneye en sık başvuru semptomu cilt lezyonları (%35,19) ve kanama (%27,78) idi. Hastaların 3'ünde aile öyküsü mevcuttu. 3 hasta HS hastası idi. HS'lu 2 hastaya safra taşı nedeniyle kolesistektomi de yapıldı. Gebe olan bir İTP hastasına splenektomi ile sezaryan eş zamanlı uygulandı. Hiç bir hastada operasyon sırasında komplikasyon ve ölüm görülmedi.

**Sonuç:** Sonuç olarak; hematolojik hastalıklarda splenektomi endikasyonlarının günümüzdeki tanı yöntemleri ve teknolojinin gelişmeleri ışığı altında her geçen gün daha fazla önem kazandığı düşüncesindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Hematolojik hastalık, Splenektomi, Endikasyon

S 084

## SODYUM GLUKOZ TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRÜ KULLANAN HASTADA NORMOGLİSEMİK DİYABETİK KETOASİDOZ

FATMA ÖZDEMİR, BENGÜ ÖZÜTÜRK,  
OĞUZ ÖZAKIN, ÜLKÜ AYGEN TÜRKMEN

SBÜ GOP SUAM ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**Amaç:** SGT2-I (Sodyum Glukoz Transporter 2 inhibitörleri) 2013 yılında kullanımına başlanan yeni nesil antihiperglisemik ilaçlardır. SGLT2-I glukozun böbrekte proksimal tubüler reabsorbsiyonunu inhibe ederek plazma glukoz seviyesini düşürmekte olup glisemik kontrolü iyileştirmekle beraber kilo kaybı da sağlamaktadır. SGLT2-I kullanan hastalarda DKA (Diyabetik Keto Asidoz) gelişme riskinin arttığı 2015 yılında FDA tarafından bildirilmiştir. DKA'nın bir alt tipi olan "Normoglisemik DKA" Palmer ve ark.nın 2016 da yaptığı bir çalışmada plazma bikarbonat  $\leq 10$  mEq/L ve glukoz  $\leq 300$  mg/dL olarak tanımlanmıştır. Normoglisemik DKA gelişmesinin sebebi tam olarak bilinmemekle beraber azalmış insulin dozu, artmış glukagon sekresyonu ve keton atılımında azalmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Biz bu olgu sunumunda nadir görülen ilaç yan etkisi olan SGT2-I kullanımına bağlı normoglisemik DKA olgusunu sunmayı amaçladık.

**Olgu Sunumu:** 53 yaşında erkek hasta, 3 gündür devam eden nefes darlığı nedeniyle acil servise başvurmuş. Özgeçmişinde 2 ay önce DM tanısı alması dışında özellik yok. Bilinç açık, oryante, koopere olan hastanın kussmaul solunumu mevcut, solunum sayısı:32/dk., bulantı, kusma, ateş şikayeti yok. Fizik muayene olağan. Hastanın alınan arter kan gazında pH: 6,96, pCO<sub>2</sub>: 18,9 mmHg, PO<sub>2</sub>: 90 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 4.2 mmol/L, BE: -27.6 mmol/L, Lac: 1,99 mmol/L. Biyokimya: Glukoz: 210 mg/dl olması dışında özellik yok. Tam idrar tetkikinde keton: +++. Hastanın kraniyal, toraks ve tüm batin tomografi görüntülemeleri normal. Hasta yoğun bakım ünitesine interne edildi. Anamnezinde sitagliptin ve metformin kombinasyonu (Janumet®), dapagliflozin (Farxiga®) ve pioglitazon (Glicifix®) ilaçlarını kullandığı öğrenildi. SGLT2-I kullanan hastada anyon açığı artmış metabolik asidoz, idrarda keton pozitifliği ve kussmaul solunumu görülmesi üzerine normoglisemik diyabetik ketoasidoz tanısı düşünüldü. Hastaya DKA tedavi protokolü uygulanmaya başlandı. Takiplerinde asidozu ve takipnesi düzelmeyen hasta solunum sıkıntısının artması nedeniyle orotrakeal entübe edilerek mekanik ventilasyon uygulanmaya başlandı. Tedavi sonrası 3. günde asidozu düzelen hasta ekstübe edildi. Yatışının 5. gününde kan şekeri ve kan gazı takipleri normal değerlerde seyreden ve hemodinamik olarak stabil olan hastanın yoğun bakım ihtiyacının ortadan kalkması üzerine dahiliye servisine transferi gerçekleştirildi.

**Tartışma.** DKA; hiperglisemi (Glukoz>250mg/dL), anyon açığı artmış metabolik asidoz ve keton yüksekliği triadı ile bilinmektenken normoglisemik DKA da hiperglisemi görülmemesi nedeniyle tanı güçlüğüle konulmaktadır. Bu nedenle az sayıda bildirilmiş olgu bulunmaktadır. Nappi ve ark. 2019' da SGLT2-I kullanımına bağlı normoglisemik DKA olgusu bildirmiştir. Metabolik asidoz tablosunda görülen hastalarda ayrıntılı anamnez alınması hastalıklarının ve tedavisi için kullandığı ilaçların ayrıntılı olarak öğrenilmesinin hayati tehdit edici bu gibi vakalarda tanı koymakta ve tedaviyi yönlendirmekte hayati öneme sahip olduğunu düşünmekteyiz.



S 085

## GOOD'S SYNDROME AND INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN TREATMENT

FEVZİ DEMİREL

GÜLHANE TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL, DIVISION OF IMMUNOLOGY AND ALLERGIC DISEASES, ANKARA, TURKEY

**Background:** Good's syndrome (GS) that is a rare disorder of the immune system involving B and T cells and characterized by thymoma usually occurs in the 4th or 5th decade of life. We herein reported two fatal cases of GS and their treatments involving intravenous immunoglobulin treatment. (IVIG).

**Case Report:** The first case was a 65-year-old male patient. He was referred to our clinic due to a prolonged febrile illness with recurrent vesiculo-ulcerative lesions on his tongue. The patient had been admitted to an emergency service due to a traffic accident, and thymoma had incidentally been detected by computerized tomography in 2003. He had undergone thymectomy and radiation therapy in 2007. Six months after the surgery medical history, clinical findings and laboratory results of the patient were compatible with the diagnosis of GS when he was first evaluated by our clinic in 2007. The levels of major serum immunoglobulin isotypes were found lower than those of their normal ranges ( IgG: 5.91 g/L, IgA: <0.25 g/L, IgM: 0.17 g/L). The second case was a 49-year-old male patient. The patient with a history of thymectomy and radiotherapy treatment for thymoma about 14 years ago applied to our polyclinic with complaints of frequent infections, intra-oral and genital lesions. Patient had multiple hospitalizations with diagnosis of pneumonia and sinusitis. On physical examination, there were ulcerated white plaques partly covering the tongue, palate and oral mucosa and two ulcerated lesions on the penis. Laboratory tests revealed that IgG:6.14 g/L and CD19(+)B cell: 1.3%. The biopsies of the lesions were evaluated and considered as lichen planus. Medical history, clinical findings and laboratory results were found to be consistent with GS.

**Findings:** First case was administered IVIG treatment at a dose of 600 mg/kg and maintained once every three weeks due to persistent hypogammaglobulinemia. After 5 years of regular follow up period with IVIG treatment, the patient applied to our clinic with the complaints of weakness, loss of appetite and weight loss. After then, pure red cell aplasia, digital necrosis and sepsis developed. Unfortunately he died due to sepsis despite to IVIG treatment in two months. Second case was also administered IVIG treatment at a dose of 600 mg/kg and continued every three weeks. After 4 years of regular follow up period with IVIG treatment, the patient applied to our clinic with the complaints of weight loss, diarrhea and persistent cough with purulent sputum. The rales were heard in both lungs. Bronchiectasis was present in radiological examinations. In the following visits proteinuria were detected in the patient. He underwent colonoscopy and a biopsy taken from various sites, including the rectum. CMV colitis and amyloidosis were detected. The IVIG treatment was rearranged weekly due to ongoing proteinuria. However, after a while this patient died from massive proteinuria, renal failure, chronic lung disease and cardiogenic shock.

**Results:** Early diagnosis of immunodeficiencies can increase the quality of life and reduce the morbidity and mortality. Patients with thymoma should be evaluated for immunodeficiency before and after thymectomy. IVIG treatment is so important in Good's Syndrome. IVIG treatment must be arranged according to the patients's clinical status. When proteinuria was detected in Good's syndrome amyloidosis must always come to mind and IVIG treatment should be individualized as soon as possible.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 086

## ATRIYAL FİBRİLASYON NEDENİYLE YENİ ORAL ANTİKOGÜLAN KULLANAN İSKEMİK İNME HASTALARININ 6 AYLIK TAKİBİ: RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

FAİK İLİK

KTO KARATAY ÜNİVERSİTESİ AFİLİYE MEDİCANA HASTANESİ, NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**Amaç:** Yeni oral antikoagülanların atriyal fibrilasyon nedeniyle iskemik inme geçiren hastalarda kullanımını son yıllarda önemli derecede artırmıştır. Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen bu hastaların 6 aylık takiplerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışmamızda atriyal fibrilasyon nedeniyle iskemik inme geçiren hastaları kullandığı ilaçlara göre gruplara ayrılarak incelendi. Yeni oral antikoagülan kullanan hastalar varfarin kullanan hastalar ile tekrarlayan inme ve ilaca bağlı komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Çalışma retrospektif olarak yürütülmüş olup hastaların 6 aylık takipleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza 86 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması  $72.90 \pm 8.49$ 'du. Üç gruba ayrılarak hastalar değerlendirildi. Hastaların 33'ü dabigatran, 29 rivaroksaban ve 24 hasta varfarin tedavisi kullanıyordu. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, gelir durumu açısından anlamlı fark yoktu ( $P > 0.05$ ). Rekürren inme ve ilaca bağlı komplikasyon açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $P$  değerleri sırasıyla 0.882, 0.685). İlk 6 aylık takipte dabigatran kullanan hastaların 2'sinde, rivaroksaban kullanan 2 hastada, varfarin kullanan 1 hastada ise intraserebral kanama gözlemlendi. Dabigatran kullanan 1 hastada alerjik reaksiyon ve 1 hastada ise karaciğer enzim yüksekliği gözlemlendi.

**Yorum:** Yeni oral antikoagülanlar literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olarak atriyal fibrilasyona bağlı iskemik inme tedavisinde varfarin tedavisi ile benzer etkinlik ve komplikasyonlara sahiptir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 087

## ATRIYAL FİBRİLASYON NEDENİYLE YENİ ORAL ANTİKOAGÜLAN KULLANAN İSKEMİK İNMELİ OLGULARDA İLAÇ TEDAVİSİNE UYUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

FAİK İLİK<sup>1</sup>, DEVRİMSEL HARİKA ERTEM<sup>2</sup>

1 KTO KARATAY ÜNİVERSİTESİ MEDİCANA TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ, NÖROLOJİ KLİNİĞİ  
2 SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**Amaç:** Kompliyans, kısaca tedaviye uyum demek olup hastanın tedaviyi uygulama şeklinin doktor tarafından önerilen şekilde uygulaması demektir. Kronik hastalıkların uzun süreli tedavisinde yetersiz kompliyans, ilaçların hastalara sağlayabileceği faydada azalmayla sonuçlanabilir. Bu çalışmamızda atriyal fibrilasyona bağlı iskemik inmeli olgularımızda yeni oral antikoagülanlara (YOAK) yönelik tedaviye uyumun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya polikliniğimizden düzenli takipleri yapılan ve son bir senede atriyal fibrilasyona bağlı kardiyembolik iskemik inmeli olgular YOAK (dabigatran ve rivaroksaban) ve varfarin kullanan gruplar olarak üçe ayrıldı. İlaç kompliyansı geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Vural ve ark tarafından yapılan Modifiye Morisky Ölçeği ile değerlendirildi. Bu ölçeğe göre 1,2 ve 6. sorulardan hastanın aldığı toplam puan 0 veya 1 ise düşük motivasyon düzeyini, >1 ise yüksek motivasyon düzeyini göstermektedir. 3,4 ve 5. sorulardan aldığı toplam puan 0 veya 1 ise düşük bilgi düzeyini, >1 ise yüksek bilgi düzeyini göstermektedir. Ölçek sonuçları ve hasta gruplarının sosyodemografik ve klinik bulguları istatistiksel olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya yaş ortlaması 72,90±8,49 olan 86 olgu alındı. Olguların 33'ü dabigatran, 29'u rivaroksaban ve 24'ü varfarin kullanmaktaydı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, gelir durumu açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). 1,2 ve 6. sorulardan gelen cevaplara göre varfarin kullanan grup diğer gruplara göre motivasyonu daha düşükken; YOAK kullanan gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,047$ ). 3,4 ve 5. sorulardan aldığı toplam puan değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,081$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları, dabigatran ve rivaroksaban kullanan iskemik inmeli olguların varfarin kullananlara göre antikoagülan ilaçları hakkındaki bilgi düzeyleri anlamlı farklılık göstermemekte, ancak YOAK kullanan hastaların ilaç kullanım motivasyon düzeyinin daha yüksek olduğunu desteklemektedir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 088

## DİABETES MELLİTUSLU YAŞLI BİREYLERİN NUTRİSYONEL DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

CAFER BALCI

ESKİŞEHİR ŞEHİR HASTANESİ

**Amaç:** Bu çalışmada, geriatri polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri tip 2 diabetes mellitus tanılı bireylerin nutrisyonel durumlarını değerlendirmek ve malnutrisyon ile ilişkili faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

**Metot:** Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi geriatri polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri diyabetik bireylere kapsamlı geriatik değerlendirme uygulandı. Nutrisyonel durumları Mini Nutrisyonel Değerlendirme Testi (MNA) kısa formuyla değerlendirilerek, <11 puan alan bireyler malnutrisyonlu olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 105 tip 2 diabetes mellitus tanılı hasta dâhil edildi. Katılımcıların yaş ortalaması  $71.9 \pm 6.2$  olup, 71'i (%67.6) kadındı. 19 hastanın (%18.1) malnutrisyonu mevcuttu. Tek değişkenli analiz sonucunda malnutrisyon ile ilişkili bulunan parametrelerin lojistik regresyon analizinde yaş (OR:1.2(1.07-1.3), p=0.001) ve kullanılan ilaç sayısı (OR:1.4(1.1-1.8), p=0.003) malnutrisyon riski ile ilişkili bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Yaşlı diyabetik hastalarda polifarmasi ve yaş malnutrisyon riskini artırmaktadır. Kötü beslenme altta yatan hastalığı kötüleştirmekte ve olumsuz prognoza yol açmaktadır. Yaşlı diyabetik bireylerde malnutrisyon varlığı araştırılmalı ve olası risk faktörleri düzeltilmelidir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 089

## POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) HASTALARINDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN ÖLÇÜLMESİ

FATİH SAÇKAN<sup>1</sup>, GÜLSÜM GÖNÜLALAN<sup>2</sup>

1 SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KONYA EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ  
2 SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KONYA EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ ENDOKRİNOLOJİ VE  
METABOLİZMA HASTALIKLARI

**Amaç:** Çalışmamızda amacımız PKOS hastalarında ortalama trombosit hacminin saptanmasıdır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza hastanemiz endokrinoloji polikliniğine başvuran 74 PKOS tanısı konmuş hasta- lar ile 56 sağlıklı kontrol grubu alındı. Ortalama trombosit hacmi otomatik kan sayım cihazı ile ölçüldü.

**Bulgular:** PKOS hasta grubunda yaş ortalaması  $25.1 \pm 5$ , kontrol grubu yaş ortalaması  $30.7 \pm 8.9$  istatistiksel ola- rak anlamlı fark vardı ( $p < 0.001$ ). PKOS hasta grubunda beden kütle indeksi (BKİ)  $28.65 \pm 6.59$   $\text{kg/m}^2$  kontrol grubu beden kütle indeksi  $25.88 \pm 5.37$   $\text{kg/m}^2$  olarak ölçüldü ve PKOS grubunda BKİ istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p = 0.016$ ). Ortalama trombosit hacmi PKOS hastalarında  $10.33 \pm 1.01$ , kontrol grubunda  $10.61 \pm 0.88$  ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p = 0.108$ ).

**Sonuç:** PKOS'un vasküler endotel fonksiyonundaki bozukluklar ve koagülasyon sistemindeki değişiklikler ile kar- diyovasküler rihs nedeni olabileceği söylenmektedir. Bu nedenle bu risk faktörlerinin değerlendirilmesi gelecek- teki istenmeyen kardiyovasküler etkilerden korunmak açısından önem taşımaktadır. Trombositler inflamasyon ve immün aktivitede önemli görevlere sahiptir Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit aktivasyonunun bir göstergesidir ve kardiyovasküler komplikasyonların fizyopatolojisinde önemli bir role sahiptir. Büyük trombo- sitlerin küçüklere oranla daha fazla trombotik potansiyel taşımakta olduğu, daha fazla yoğun granüller içerdiği ve metabolik ve enzimatik olarak daha aktif oldukları bilinmektedir.

Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, obstrüktif uyku apne sendromu, miyokart enfarktüsü (ME) ve aterosklerotik kalp hastalıklarında OTH'de artış olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda PKOS hastaları ile kontrol grubu arasında OTH açısından anlamlı bir fark yoktu. Bu konuda daha fazla sayıda hasta katılımı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

S 090

## MONOCYTES/HIGH DENSITY LIPOPROTEIN RATIO IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM

GÜLSÜM GÖNÜLALAN

HEALTH SCIENCES UNIVERSITY, KONYA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL, DEPARTMENT OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLIC DISEASES

**Aim:** It was shown that Monocytes/High-Density Lipoprotein (HDL) ratio might be a new predictor in inflammation and oxidative stress. We aimed to investigate Monocytes/HDL ratio in patients with hypothyroidism.

**Materials and Methods:** We prospectively investigated 107 patients with hypothyroidism and 44 healthy controls that applied to endocrinology clinic in our hospital. Monocytes and HDL levels were detected with complete blood count and serum analyses after 12 hours fasting.

**Results:** The mean ages of patients with hypothyroidism and control were  $39.1\pm 10.5$  and  $38.6\pm 10.2$  respectively ( $p=0.782$ ). The count of monocytes were  $0.5\pm 0.16$  and  $0.51\pm 0.16$  in patient with hypothyroidism and control groups respectively ( $p=0.873$ ). HDL levels in group with hypothyroidism and control were  $48.5\pm 13.01$  mg/dl and  $46.77\pm 11.31$  respectively ( $p=0.443$ ). The ratio of Monocytes/HDL level in patients with hypothyroidism and control group were  $10.9\pm 4.15$  and  $11.39\pm 4.65$  respectively and the difference between groups was not statistically significant ( $p=0.529$ ).

**Conclusion:** Thyroid diseases are common in our population and thyroid hormone significantly effects cardiovascular system. Subclinic inflammation is an important pathology in patients with hypothyroidism. Both monocytes and macrophages play an important role in production and releasing of proinflammatory and pro-oxidant cytokines. HDL cholesterol protects endothelium from the deleterious effects of low-density lipoprotein cholesterol and also it inhibits the oxidation of low-density lipoprotein cholesterol. Recent studies show that the Monocytes/HDL ratio might be a new predictor of inflammation and oxidative stress. It is also related to the presence and prognosis of cardiovascular diseases. It was detected that Monocytes/HDL ratio was an independent and poor prognostic factor of cardiovascular events and mortality in patients with chronic renal deficiency. However, we did not find a significant difference between patients with hypothyroidism and control groups in our study according to Monocytes/HDL ratio, the studies with high caseloads would give more information about the relationship between Monocytes/HDL ratio and inflammatory events in hypothyroidism.

S 091

## ADALİMUMAB KULLANILAN BİR ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTASINDA LUPUS LİKE SENDROMU GELİŞİMİ VE SEKUKİNUMAB KULLANIMI: BİR OLGU SUNUMU

YELİZ ZAHİROĞLU

SAMSUN EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ ROMATOLOJİ KLİNİĞİ

**Giriş:** Tümör Nekroz Faktör-alfa inhibitörleri (TNFi), 1990'ların sonlarından itibaren romatoid artrit(RA), psoriatik artrit(PSA), ankilozan spondilit(AS) ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi çeşitli enflamatuvar hastalıklarda yaygın olarak kullanılır.Şu anda mevcut beş ajan vardır; bunlar infliksimab, etanersept, adalimumab, sertolizumab pegol ve golimumabdır. TNF-a inhibitörlerinin anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği ve lupus benzeri sendromla (LLS) ilişkili olduğu bildirilmiştir.Tüm TNFi ilaçlara karşı lupus like sendrom bildirilmiştir.

Burada, adalimumab kullanan bir AS hastasında kutanöz ve hematolojik belirtiler, ANA pozitifliği ve Anti dsDNA pozitifliği ile ortaya çıkan bir LLS vakasını ve adalimumab kesildikten sonra AS tedavisi için IL-17A inhibitörünün kullanımını açıklayan vakanın sonuçlarını bildirmek istedik.

**Olgu Sunumu:** Hasta, 35 yaşında, yaklaşık 17 yıldır ankilozan spondilitli bir erkekti. Tanıdan 4 yıl sonra Etanercept başlanmış, 6 yıl sonra remisyon nedeniyle stoplanmış ancak bundan 6 ay sonra hastalık aktivasyonu artan hastaya adalimumab başlanmış. Adalimumab kullanımının 9.ayında ateş(39derece), oral aftları, ciltte döküntüleri , lökopenisi(WBC:2600/mm<sup>3</sup>), ANA++'liği, Antids DNA pozitifliği, C3,C4 düşüklüğü tespit edilmiş. Hastada önceden SLE öyküsü yoktu. Semptomları, son adalimumab tedavisini takiben ateş olarak başlamıştı. AS ise remisyonunda idi. Adalimumab stoplanarak steroid tedavisi verilen hastanın klinik ve laboratuvar bulguları normale dönmüş lupus aktivasyonu tekrarlamamıştır. Takiplerinde AS aktivasyonu nedeniyle NSAİD ilaçlar ve sulfasalazin tedavisi verilmiş. 5 yıldır aynı tedaviyi kullanan hasta poliklinikte görüldüğünde 2 yıldır bel ağrısı, 2 saat süren sabah tutukluğu,BASDAİ değeri: 7,5 olarak tespit edildi.ANA, anti-dsDNA negatif, C3,C4 ve WBC değeri normaldi. Sedimentasyon:35mm/h,CRP:50,6mg/L'ydi.Sekukinumab bir IL-17A inhibitör tedavisi başlattığına karar verildi.AS'ye bağlı hastalık aktivasyonu kontrol altında ve sekukinumab ile tedaviye başladıktan sonra 14.ayında ilaca bağlı lupus tekrarlamadı.

**Tartışma:** TNF-a inhibitörlerinin ortaya çıkmasından bu yana, 1998 yılında, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve enflamatuvar barsak hastalığı gibi kronik enflamatuvar koşulları tedavi etmek için, TNF-a inhibitörlerinin indüklediği LLS(TAILS)vakaları bildirilmiştir.

Birkaç çalışma, anti-TNF-a ilaçları ile tedavi gören hastaların antikor geliştirdiğini göstermiştir. Bu ilaçlar sıklıkla ANA'ları ve anti-dsDNA otoantikörlerini indüklemesine rağmen, klinik TNFi'nin indüklediği lupus, pazarlama sonrası araştırmalarda tahmini olarak <% 0.2'lik bir insidans ile nadir bir advers ilaç reaksiyonudur.

TAILS, diğer ilaçlar ile önemli bir fark göstermemektedir. Bu nedenle, en sık görülen semptomların artrit, miyozit ve serosit olduğu birkaç hasta serisi bildirilmiştir. Böbrek ve nörolojik bozukluklar nadirdir.

Bununla birlikte, TAILS'de Kutanöz tutulum, Klasik İlaç kaynaklı lupustan (DILE) daha yüksek bir insidansa sahiptir ve malar döküntü, ışığa duyarlılık ve subakut / kronik LE cilt tezahürü içerir.TNF-a inhibitörünün neden olduğu lupusun yönetimi için evrensel olarak belirlenmiş bir kılavuz yoktur. Literatürde ilacın kesilmesi ve kortikosteroidler yaygın tedavi seçenekleridir.TAILS hastalarına başka bir TNF karşıtı ajan güvenliği verilir verilmeyeceği belirsizliğini koruyor. Başarılı bir TNFi değişimine dair yayınlanmış kanıtların eksikliği, bu klinik senaryo ile karşı karşıya olan doktorlar için endişe kaynağıdır.Ancak TNFi ile ilaca bağlı lupus gelişmiş olan AS hastalarında, tedavi yolunu TNF'den interlökin-17'ye değiştirmeye ilişkin veriler yetersizdir ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

### A CASE OF ACUTE PHOSPHATE NEPHROPATHY AFTER ORAL SODIUM PHOSPHATE USED FOR INTESTINAL PREPARATION

YEŞİM ÖNAL TAŞTAN, ÖZGE ATIŞ,  
BAŞAK ÇAKIR GÜNEY, MUSTAFA KAPLAN

SAĞLIK BİLİMLERİ UNIVERSITY SULTAN ABDÜLHAMİD HAN TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL, INTERNAL MEDICINE INTENSIVE CARE UNIT / İSTANBUL

**Purpose:** Oral sodium phosphate solution (OSPS) is an agent used for colon cleansing prior to colonoscopy. OSPS can cause phosphate nephropathy due to the elemental phosphate it contains. In patients who develop phosphate nephropathy, urea and creatinine elevation, transient hyperphosphatemia, hypocalcemia, hypernatremia, hypokalemia and high anion gap metabolic acidosis may be seen after intestinal absorption.

We present a patient who underwent OSPS and developed acute renal failure and our purpose is to emphasize that phosphate-containing laxatives should be avoided in high-risk elderly patients .

**Case:** A 73-year-old female patient with known diabetes mellitus, hypertension, Parkinson's disease, coronary artery disease was admitted to the internal medicine clinic with the diagnosis of pneumonia.

Hematoecia and active hemoglobin decrease were observed in the follow-up and no pathology was detected in gastroscopy of the patient. Colonoscopy preparation was performed with OSPS. The blood results before OSPS were as follows: urea: 30 mg / dl; creatinine: 0.73 mg / dl; sodium: 145 mmol / l; chlorine: 107 mmol / L; potassium: 3.3 mmol / l; calcium: 8.6 mg / dl; albumin: 2.62 g / dl; phosphorus: 3.5 mg / dl; pH: 7.47; HCO<sub>3</sub>: 29 mmol / L. Following colonoscopy, the patient developed oliguria, creatinine elevation, hypocalcemia, hypokalemia hypernatremia, high anion-span matabolic acidosis and marked severe hyperphosphatemi (table 1).

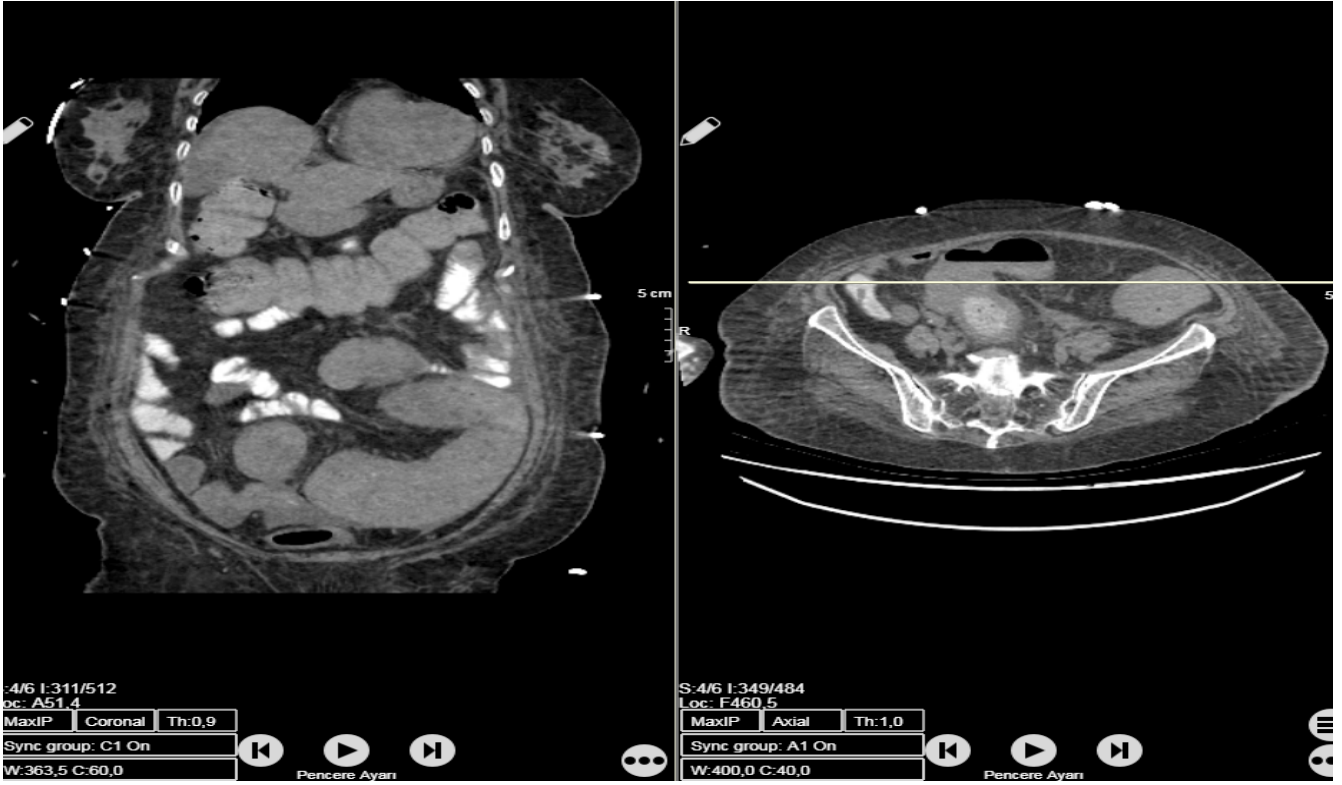
**Table.1** : Laboratory results of the patient

	Hospitalization Day	Before OSPS	12t hour after OSPS	36th hour	Second Day	Third Day	Forth Day
Urea (mg/dL)	78	30	35	51	82	85	95
Creatinine(mg/dL)	0.96	0.73	0.95	1.54	2.69	3.06	3.31
Sodium (mmol/dL)	148	145	162	161	159	152	150
Chlorine (mmol/dL)	121	107	114	118	118	107	105
Potassium (mmol/dL)	3.7	3.3	2.9	2.8	3.1	2.5	3
Calcium (mg/dL)	7.7	8.6	8	5.7	4.4	4.4	4.6
Albumin (g/dL)	2.37	2.62	2.77	2.24	2.05	2.47	2.23
Phosphorus (mg/dL)	3.5						16.6
PH	7.4	7.47	7.41	7.42	7.36	7.36	7.37—7.03
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	24	29	28.8	23.6	18.8	14.6	10.3

Abdominal ultrasonography and tomography showed no renal pathology. Dilatation air fluid level was observed in the bowel loops. The patient was thought to have developed acute phosphate nephropathy secondary to excessive absorption of OSPS from the gastrointestinal tract due to a decrease in the passage because of a possible lower gastrointestinal tumor.



# SÖZEL BİLDİRİLER



**Picture.1:** Oral Contrast Abdominal CT

**Results:** Among the solutions used for colonoscopy preparation, the use of OSPS is common. These solutions can lead to phosphate nephropathy.

Comorbid diseases such as advanced age, lithium, NSAID, diuretic use, female sex, diabetes and hypertension are risk factors for the development of acute phosphate nephropathy. Intestinal transit times are prolonged in the elderly. Therefore, it should be kept in mind that there will be more phosphate absorption.

In this case, it is emphasized that if OSPS will be given to patients, the serum creatinine and electrolyte levels should be studied and GFR should be calculated before giving OSPS.

In order to reduce complications in high-risk patients, different alternatives for colonoscopy preparation should be tried or careful monitoring with adequate hydration should be performed to prevent the development of acute renal failure.

**Keywords:** Oral sodium phosphate solution, akut phosphate nephropathy.

S 093

## A RETROSPECTIVE APPROACH TO PERCUTANEOUS ENDOSCOPIC GASTROSTOMY INSERTIONS PERFORMED IN OUR UNIT

ATILLA BULUR

ISTANBUL YENI YUZYIL UNIVERSITY, FACULTY OF MEDICINE, GAZIOSMANPASA HOSPITAL, DEPARTMENT OF GASTROENTEROLOGY

**Introduction and Aim:** Nutrition is of vital importance for human health. Enteral nutrition is important for the preservation of gastrointestinal mucosal barrier function, intestinal immune response and normal flora structure. While malnutrition helps to occur many diseases, it can cause to worsen of present diseases much more. Because of these reasons, methods such as a nasogastric tube, nasoenteric tube, gastrostomy, and enterostomy are used for many years to provide enteral nutrition. The use of percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) for enteral nutrition is increased gradually in recent years. This method has become the most preferred method for long-term enteral nutrition in patients with normal gastrointestinal tract functions and who cannot be fed by oral route (1, 2). It was performed successfully in children for the first time by Gauderer and Ponsky in 1980 (3). While approximately 40 years have passed since the first PEG tube insertion, experience and studies on this topic have increased in recent years. And as a consequence, an easiness was provided with PEG in care and treatment of neurological, metabolic and oncological diseases as well as anatomical and functional disorders of the upper gastrointestinal tract (4, 5). Since it is not requiring operating room conditions, enabling to perform under local anesthesia and sedation with experienced professionals, having low complication risk and being able to perform in a short period of time, PEG is superior to surgical gastrostomy (6). In this study, computer-based records of PEG tube insertion procedures performed by a gastroenterologist in endoscopy unit of our hospital were screened retrospectively and the data obtained were analyzed in detail.

**Materials and Methods:** Computer-based records of PEG tube insertion procedures of 175 patients performed by a gastroenterologist in endoscopy unit of Republic of Turkey Ministry of Health Uskudar State Hospital between October 2016 and July 2019 were investigated retrospectively. Detailed information was given to the patients or their relatives about the procedure and their written informed consents were received before PEG tube placement. Enteral nutrition was discontinued at least 8 hours ago before the procedure, parenteral fluid was initiated and in case of not receiving appropriate antibiotic, 1 gram cefazolin was administered to the patients 30 to 60 minutes before the procedure. PEG procedure was performed endoscopically under local anesthesia and sedoanalgesia by a gastroenterologist in endoscopy unit to the accompaniment of an anesthesiologist and allied health personnel. PEG catheter was inserted endoscopically via a guidewire introduced through incision line performed on abdominal skin with excellent trans-illumination percutaneously. Whether there was any complication or not was examined by applying endoscopic control before and after the procedure.

**Results:** In our study, computer-based records of PEG procedures of 175 patients performed in a period of approximately 33 months were investigated. The mean age of the patients was 75.35 years. The mean age of females and males were 78.89 and 69.12 years; respectively. The youngest patient was a 24-year-old male amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patient with tracheostomy, the oldest patient was a 100-year-old female with a diagnosis of Alzheimer's disease. While PEG procedure was performed for the first time in 115 (65%) patients, PEG tube replacement procedure was performed in 60 (35%) patients. Of patients performed PEG tube insertion, 26 (15%) had tracheostomy and 11 (6%) were intubated. Most of the patients had multiple comorbid diseases. When the

# SÖZEL BİLDİRİLER

disease/first diagnosis was considered, the main disease was neurological disorders in vast majority as 156 (89%) of 175 patients performed PEG tube insertion. Neurological disorders were followed by cardiovascular diseases with a rate of 6%, various malignancies with a rate of 3%, and multiple trauma patients with a rate of 2%. When the patients who could have more than one neurological disorders were considered, the following disorders were determined: Alzheimer's disease (105 patients), cerebrovascular accident (CVA) (71 patients), epilepsy (12 patients), Parkinson's disease (8 patients), ALS (3 patients), motor neuron disease (4 patients), muscular dystrophy (1 patient), Huntington's chorea (1 patient), hypoxic encephalopathy (1 patient), congenital cerebral palsy (1 patient). Swallowing reflex was absent or reduced in most of them, and they had severe malnutrition. Among 5 patients with a main diagnosis of cardiovascular diseases, while cardiac arrest was main diagnosis in 5 patients, it was observed that many patients were diagnosed with concomitant diseases as ischemic heart disease, congestive heart failure, hypertension, diabetes mellitus, hypothyroidism, bacterial pneumonia, and aspiration pneumonia. Among patients with a main diagnosis of malignancy, there were following diagnoses: breast carcinoma (2 patients), glioblastoma multiforme (1 patient), metastatic colon tumor (1 patient), lymphoma (1 patient), and acute myeloblastic leukemia (1 patient). Apart from these, PEG tube insertion was performed in 3 patients with a diagnosis of multiple trauma due to falls from height. Of patients included in PEG tube insertion, 107 patients (61%) were comprised of patients referred from other hospitals and 68 (39%) of them were comprised of patients followed-up as hospitalized in many departments (intensive care, neurology, internal medicine, chest diseases, cardiology...) of our hospital. While it was observed that the most frequent patient was aged care facility patients among out-of-hospital presentations, less of them were home care patients. The patients referred to us from other hospitals with an indication of PEG were brought by ambulance. Detailed histories of patients were taken, physical examinations and general evaluations were performed. If it was not performed recently, routine blood tests and anesthesiological examinations were performed. The patients referred to us from other hospitals were admitted to palliative care unit 1 day before the procedure. They were admitted to palliative care unit again after the procedure and patient relatives were given training for PEG use by training nurses. Enteral feeding solutions were determined to the accompaniment of a dietitian. In case of development of no complication after procedure, the patients were discharged after an average 1 day of follow-up and transferred by ambulance. No mortality was observed in PEG procedures of 175 patients, 1 patient had cardiac arrest during sedoanalgesia performed before the procedure and not responded to cardiopulmonary resuscitation (CPR) despite performing before initiating the procedure and accepted as Exitus. Short-term cardiopulmonary alterations such as reduced oxygen saturation, bradycardia, tachycardia, dysrhythmia, and altered blood pressure occurred in some of elderly patients and patients with multiple comorbid diseases during the procedure and then the patients were stabilized with interventions performed. The patients referred from other hospitals were followed up by relevant center or home care services and usually they did not present to our outpatient clinic again. Therefore, follow-up of these group patients could not be performed after the procedure. However, according to information obtained from hospital infection control committee, it was reported that presentations due to procedure-related infection were too little. It was observed that the colon perforation was developed in one of patients hospitalized in our hospital after PEG procedure. The patient was followed up by the general surgeon and stabilized without surgery during follow ups. No leak or infection was observed at PEG catheter in none of patients followed up. The reason for PEG insertion of patients undergoing second or repeat PEG placement was observed to be occluded catheter, infected catheter, catheter dislodgement or catheters used more than two years.

**Discussion and Conclusion:** With increased average life expectancy, the number of elderly with multiple comorbidities, aged care facility, home care, intensive care, and palliative care patients is increasing. In our study, we determined the mean age of patients undergoing PEG tube placement was 75.35 years, the rates of males and females were 36% and 64%; respectively. In the study performed by N. Ekin et al. in Turkey and published in 2015, the mean age of patients undergoing PEG tube placement was 57.4 years, the rates of males and females were 61.9% and 39.8%; respectively and it was different from our study (1). Neurological deficits are commonly observed in most patients undergoing PEG tube placement and their enteral nutrition becomes important (7). Also in our study, consistent with the literature, most of our patients were comprised of patients with neurological diseases.

# SÖZEL BİLDİRİLER

With similar rates of the literature, neurological disorders were the main diagnosis in 156 (89%) of 175 patients in our study. Neurological disorder was determined in 85% (n= 600) of 700 patients in the study performed by M. Cakir et al. (8), in 75% of patients in the study performed by Takunaga et al. (9), and 93% of patients in the study performed by N. Ekin et al. (1). Complications associated with PEG tube placement are wound infection, bleeding, pneumoperitoneum, colon or small intestine perforation, spleen or liver lacerations, intraperitoneal bleeding, buried bumper syndrome and gastroparesis. The rates of procedure-related mortality, major and minor complications are reported to be 1-3%, 6%, and 12-55%; respectively in the literature (10). In our study, while colon perforation was developed in 1 patient (0.5%) as serious complication, no procedure-related mortality occurred. In conclusion, when PEG tube placement is performed by experienced physicians, it has following advantages: a minimally invasive interventional procedure, easy to maintain and provide a permanent route for enteral nutrition in patients. Results following PEG tube placement are directly correlated with diagnosis, age and comorbid disease of patient. Additionally, training the responsible people for care and follow up of PEG is very important with regards to minimizing complications.

## References

1. N. Ekin ve ark. Perkutan endoskopik gastrostomi sonuçları. Dicle Tıp Derg / Dicle Med J. Cilt / Vol 42, No 3, 346-349
2. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2003;27:355-373.
3. Gauderer MWL, Ponsky JL, Izant RJ. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. J Paediatr Surg 1980;15:872-875.
4. Toporowska-Kowalska E, Gèbora-Kowalska B, Jabłoński J, Fendler W, Wásowska-Królikowska K. Influence of percutaneous endoscopic gastrostomy on gastro-oesophageal reflux evaluated by multiple intraluminal impedance in children with neurological impairment. Dev Med Child Neurol 2011; 53: 938-43.
5. Koca ve ark. Çocuklarda perkütan endoskopik gastrostomi ( Percutaneous endoscopic gastrostomy in children: a single center experience). Turk Pediatri Ars 2015; 50: 211-6.
6. Role of PEG/PEJ in enteral feeding. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (No author listed). Gastrointest Endosc 1998;48:699-701.
7. Kirby DF, Delege MH, Fleming CR. American Gastroenterological Association technical review on tube feeding for enteral nutrition. Gastroenterology 1995;108:1282-1301.
8. Çakır M, Tekin A, Küçükkartallar T, et al. Long-term results of percutaneous endoscopic gastrostomies. Dicle Tıp Dergisi 2012; 39:162-165.
9. Tokunaga T, Kubo T, Ryan S. Long-term outcome after placement of a percutaneous endoscopic gastrostomy tube. Geriatr Gerontol Int 2008;8:19-23.
10. Varnier A, Iona L, Dominutti MC, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy: complications in the short and longterm follow – up and efficacy on nutritional status. Eura Medicophys 2006;42:23-26.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 094

## POLİKLİNİĞİMİZDE TAKİP EDİLEN CROHN HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNE VE TEDAVİLERİNE RETROSPEKTİF BİR BAKIŞ

ATILLA BULUR

İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, GAZİOSMANPAŞA HASTANESİ, GASTROENTEROLOJİ  
KLİNİĞİ

**Giriş ve Amaç:** Crohn hastalığı gastrointestinal sistemin (GİS) herhangi bir mukozal alanında transmural tutulum ile seyreden, nedeni bilinmeyen, immunité temelli, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (1). Crohn hastalığının ülkemizdeki prevalansı 1,4/100000 olarak bildirilmiş ve hastalığın prevalansı dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. Crohn hastalığının patognomonik klinik, histolojik, endoskopik bulgusu olmayıp tüm bu bulguların birleşimiyle tanı koyulabilir (3). Hastalık herhangi bir yaşta özellikle ikinci ve üçüncü dekatlarda tanı alır. Crohn hastalığı taklit ettiği diğer inflamatuvar barsak hastalıklarından ayırt edilmelidir. Crohn hastalığı medikal veya cerrahi yolla kür sağlanamayan bir hastalık olmakla birlikte, tedavide amaç; semptomların kontrolü, hayat kalitesinin artırılması, kısa ve uzun dönem hastalık ve tedavilere bağlı toksisite ve komplikasyonların minimize edilmesidir (4). Hastalığın remisyon ve ataklarla gidişi, gastrointestinal ve ekstraintestinal komplikasyonlarının varlığı hastalığın yönetimi ve tedavisini zorlaştırmakta ve bu durum hastane yatışı, iş gücü kaybı, sosyal zedelenmişlik ve artan sağlık harcamalarına yol açmaktadır. Bu çalışmada polikliniğimizin takipli crohn hastalarının retrospektif olarak dosyalarından ve hastane bilgisayar kayıtlarından demografik, klinik, endoskopik, radyolojik ve detaylı tedavi verilerini analiz edilmesi amaçlandı.

**Materyal ve Metod:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH) polikliniğinde; 2013 ve 2016 yılları arasında dosyalı hasta olarak takip edilmiş 81 crohn hastasının, takip dosyaları ve hastane bilgisayar kayıtları detaylı olarak incelendi. Hastaların demografik, endoskopik, radyolojik, klinik ve detaylı tedavi verileri analiz edildi. Verilerine ulaşabildiğimiz 81 hasta düzenli olarak poliklinik takiplerine devam eden hastalardı. Hastaların bir kısmı yeni tanı almış, bir kısmı farklı merkezlerden tanı almış ve takibimize girmişti. Hastaların tamamı süregelen medikal tedavilerle izlenmekte, bir kısmı cerrahi tedavi geçirmişti.

**Bulgular:** Kliniğimizde 3 yıllık süre zarfında dosyalı olarak takip edilen 81 crohn hastasının 48'i (%59,3) erkek, 33'ü (%40,7) kadındı. Tüm hastaların yaş ortalaması 43,7, kadınların yaş ortalaması 42,2 , erkeklerin yaş ortalaması 44,7 idi. Hastaların endoskopik olarak tutulum bölgesine göre yapılan değerlendirmelerinde ileal tutulumlu crohn hastası sayısı 25 (%30,8), ileokolonik tutulumlu hasta sayısı 49 (%60,5), kolonik tutulumlu hasta sayısı 7 (%8,6) olarak saptandı. 56 hasta stenoza ya da penetran yada hem stenoza hem penetran hastalığa sahipken, 20 hasta perianal tutulumlu, 6 hasta non stenoza, non penetran, non perianal tutulumluydu. 17(%20,9) hastada ileokolonik, enterokütan, kolovezikal, kolovaginal fistüller ve batin içi abseler gibi komplikasyonların mevcut olduğu görüldü. Ekstraintestinal tutulum olarak 4 hastada ankilozan spondilit, 3 hastada inflamatuvar artrit, 2 hastada üveit, 1 hastada alt ekstremitede eritama nodozum saptandığı görüldü.

Detaylı tedavi verileri incelenen hastaların; 77'sinin Mesalazin (5-ASA), 9'unun Sülfasalazin (salisilazosülfapiridin), 51'nin oral kortikosteroid (en sık budosonid olmak üzere metilprednizolon ve prednizolon), 57'sinin Azatiyopurin, 1'inin siklosporin, 29 hastanın ise TNF-alfa blokörleri olarak bilinen biyolojik ajanlardan kullandığı görüldü. Biyolojik ajanlardan 8 hastanın infliksimab, 21 hastanın adalimumab kullandığı görüldü. Medikal tedavilere bağlı yan etkiler değerlendirildiğinde nonspesik advers olaylar dışında, kortikosteroid kullanımına bağlı hipertansiyon,

# SÖZEL BİLDİRİLER

hiperglisemi, aşikar diyabet, hiperlipidemi, obezite, osteopeni ve depresyon azımsanmayacak oranda görülmüştü, ilginç olarak budesonid kullanan 1 hastada bilateral subkapsüler katarakt, metilprednizolon kullanan 2 hastada aseptik femur nekrozu gelişmişti. Azatiyopurin kullanımı ile 6 hastada pankreatit, 3 hastada lökopeni, 3 hastada hepatotoksisite, 5 hastada da bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi nonspesifik ağır GİS yan etkileri görülmesi nedeniyle doz azaltımı yapıldığı ya da ilacın kesildiği görüldü. Biyolojik ajan kullanımlarına bakılacak olursa bir hastada proflaktik izoniazid (INH) kullanımına rağmen tüberküloz reaktivasyonu, 1 hastada tedavi sırasında (sekonder ya da de novo ) kolon adeno kanseri geliştiği görüldü.

Medikal tedaviler dışında 7 hastanın segmenter kolonik/ileal rezeksiyon geçirdiği , 4 hastanın perinal fistül nedeni opereli olduğu, 4 hastanın geçici ya da kalıcı kolostomi ya da ileostomiye sahip olduğu görüldü.

**Tartışma ve Sonuç:** Crohn hastalığının tanısı, heterojen oluşu, sinsi ortaya çıkışı, diğer İBH ile çakışan klinik özellikleri ve/veya ekstraintestinal belirtileri nedeniyle güç olabilir (5). Alternatifli tedavilere rağmen, hastaların çoğunda uzun süreli iyilik hallerini, kısa süreli morbidite aralıkları böler (6). Daha sık görülen diğer GIS hastalıklarına görece seyrek görülmesine rağmen Crohn hastalığının ABD'ne yıllık tedavi maliyeti 2 milyar dolardır (7, 8). Crohn hastalığı prevalansı ya da tanı alabilen hasta sayısı giderek artmakta ve hastalığa bağlı komplikasyonlar daha sık görülmektedir. Hastalığın yönetimi ve tedavi algoritması da tanı koyulması kadar zor ve meşekkatlidir. Crohn hastalığı medikal ve cerrahi tedavilere rağmen nüks oranları yüksek bir hastalıktır. Çalışmamızda bu duruma örnek olabilecek veriler mevcuttu; örneğin medikal tedavi etkinliklerine bakıldığında remisyona idamesi için kortikosteroid ya da azatiyopurin kullanması gereken hasta sayısı oldukça fazla idi (sırasıyla %63 ve %65,5), konvansiyonel tedavilere yanıt alınmadığı görülen 29 (%35,8) hasta biyolojik ajan, 1 hasta ise siklosporin kullanmaktaydı. Çalışmamızda tedavide kullanılan ilaçlara bağlı yan etkiler sıkça görülmüştü bir kısım hastada ise ciddi yan etkiler (femur başı aseptik nekrozu, katarakt, tüberküloz reaktivasyonu, pankreatit gibi) nedeniyle tedavi doz azaltımı ya da ilaç değişimi yapılmıştı. Öte yandan medikal tedavilere yanıtız ya da komplike olmuş (fistül, fissür, stenoz, abse, ileri derecede malnütrüsyon) 15 (%18,5) hastanın opere olduğu görüldü.

Tanı aşamasından itibaren , klinik izlem, komplikasyonlar ve tedavi yönünden oldukça karmaşık ve zorluklar içeren Crohn hastaları uzun dönem ve yakın takip gerektiren hastalardır. Sayılan nedenlerle bu hastalar deneyimli merkezlerde, gastroenterolog, genel cerrah, radyolog, patolog ve İBH hemşiresi eşliğinde özenle izlenmelidir.

## Kaynaklar

1. HÜ Ünal , Crohn Hastalığında Tedaviye Güncel Bakış . Güncel Gastroenteroloji 16/1, 2012
2. T Buran, Inflammatory Bowel Disease; Epidemiology, Prevalence, Incidence, J Gastroenterohepatol-Special Topics. 2017;10(1):15-7.
3. N Demir, YZ Erzin, İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Klinik Belirtiler, Güncel Gastroenteroloji 18/4, 2014
4. Hanauer SB. Review articles: Drug therapy, inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1996;334:841-8.
5. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis. Gastroenterology 1998;115:182-205.
6. Andersson P, et al. Low symptomatic load in Crohn's disease with surgery and medicine as complementary treatments. Scand J Gastroenterol 1998;33:423-9.
7. Silverstein MD, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. Gastroenterology 1999;117:49-57.
8. Ward FM, et al. Clinical economics review: Medical management of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:15-25.

S 095

## TRIGEMINAL NEURALGIA IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS: PREVALENCE AND TREATMENT EFFICACY

FATMA BELGİN PETEK BALCI

UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES DEPARTMENT OF NEUROLOGY  
HASEKI TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL NEUROLOGY CLINIC

**Introduction:** The prevalence of pain is high in patients with multiple sclerosis (MS). Trigeminal neuralgia (TN) is known to be more common in MS patients than in the general population, but no data are available on the prevalence of TN and the response of MS patients to TN treatments.

**Objective:** The aim of this study was to identify the prevalence of TN in the MS patient cohort and to analyze pharmacological and non-pharmacological treatment responses.

**Methods:** This is a retrospective descriptive study of MS patients with TN who presented to our center in the last year. Baseline characteristics, different TN treatment strategies and efficacy of the patients were analyzed.

**Results:** Of the 285 MS patients evaluated in our clinic, 5 (60% female) were identified with TN (1.75%). The mean age of the patients was 47.4 ( $\pm$  6.3) years, the mean age was 31.8 ( $\pm$  9.8) years in the diagnosis of MS, and the age 46.4 ( $\pm$  7.1) years in the diagnosis of TN. In only 3 patients, TN was a symptom of MS and preceded MS (60%). All patients required pharmacological treatment and 3 (60%) required > 1 treatment, and 2 (40%) required surgical treatment. All of the patients who underwent surgical treatment were women.

**Conclusion:** The prevalence of TN in our multiple sclerosis cohort was similar to that described in other series. In 40% of the patients, TN was a previous diagnosis, and in most of the patients, 80% was the main complaint of TN. Surgical treatment was performed in patients resistant to pharmacological treatment. Pain relief was achieved in these patients by chemical ganglion lesion with high concentration of glycerol injection.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 096

## AKILCI İLAÇ KULLANIMI: FARMOKOVİJİLAN S VE BİRİNCİ BASAMAK SAĞLIK HİZMETLERİ

ÖZDEN GÖKDEMİR

İZMİR EKONOMİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**Amaç:** Dünya Hekimler Birliği tıp eğitiminin amacını, "hasta ve toplum için kaliteli koruyucu ve tedavi edici hizmet vermeyi sağlayan bilgi, beceri, değerler ve davranış biçimlerinde "yetenekli ve yeterli" olan hekimleri yetiştirmek" şeklinde belirtmektedir (1). Değişen koşullar ve gelişen tıp teknolojileri düşünüldüğünde ise "hekim olarak yetişmiş olmak" sürekli tıp eğitimi ile gerçekleştirilebilir.

Alpert ve Charney'in 1974'teki tanımına göre birinci basamak sağlık hizmetleri, hasta ve doktor arasında destekleyici, koruyucu, tedavi edici ve rehabilitasyon sağlayıcı ilk temas noktasıdır (2). Bu nedenle birinci basamak sağlık hizmetlerinde aile hekimleri hem hekimlerin hem de hizmet verdiklerin toplumun eğitimini de sağlamaktadır.

Bu sunumun amacı birinci basamak sağlık hizmetlerinde sık reçete edilen ilaçlar ve sorunları belirlerken farmokovijilansın önemini vurgulamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Pubmed, google scholar kullanılarak derlenmiştir.

### Sonuç ve Tartışma

**Farmakovijilans:** Dünya Sağlık Örgütü, "istenmeyen (advers) reaksiyonlar ve ilaçla ilişkili diğer sorunların saptanması, değerlendirilmesi, anlaşılma ve önlenmesi amacıyla yürütülen tüm faaliyetler ve bilimsel çalışmalar" olarak tanımlamıştır. Tarihçesi 1937 yılında sulfamid tedavisi sırasında diyetilen glikol eklenmesi sonucunda çocuklarda diyetilen glikol kaynaklı akut böbrek yetmezliği saptanmasına ve güvenli ilaç kullanımı için düzenlemeler yapılması ile başlar. 1961 yılında ise "Talidomid faciası" ile yeni kurallar ve düzenlemeler gerekliliği ortaya çıkar. 1963 yılında DSÖ advers etki için hızlı eylem planı olması gerektiğini belirler ve 1968 yılında ilk uluslararası pilot proje başlatılır. 1969 yılında Japonya'da "Kliokinol ve Subakut myelo-optik nöropati" olgularının bildirilmesi ile advers etkinin genetik ile de ilişkilendirilmesi gerekliliği doğmuştur (3).

İlaç yan etkisi; Tedavi edici özellikte olmayan, istenmeyen ya da ciddi zararlar oluşturan etkiler olarak tanımlanabilir (4). Antipsikotik ilaçlarda bu oran, %80'e kadar ulaşabilmektedir (5).

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde en sık reçete edilen ilaçlar incelendiğinde Karabay ve ark makalesine göre 4497 hastanın %25,9'una antibiyotik tedavisi verilmiştir. Uygulama yöntemi olarak %91,2 oranında oral yol seçilmiştir. Düzce ve Bolu'da yapılan bu çalışmada en çok kullanılan antibiyotik grubu ise beta laktamaz dirençli penisilinlerdir (%33). Bu çalışmaya göre ikinci sırada sefalosporinler (%21), üçüncü sırada kinolonlar (%12) ve dördüncü sırada makrolid grubu antibiyotikler yer almaktadır (%12) (6).

Tosun ve ark'ın yaptığı çalışmada ise solunum yolu hastalıklarında kullanılan antibiyotik oranları ve maliyeti incelenmektedir. Kısıtlı tanısal testlerle, birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuran 454 kişiden %47,52'ine antibiyotik reçete edildiği belirtilmektedir. Bu çalışmada en sık yazılan antibiyotik ise amoksisilin-klavulanik asittir (7).

Akut üst solunum yolu enfeksiyonları, tüm dünyada aile hekimlerinin en sık karşılaştığı enfeksiyon hastalığıdır. Bu nedenle uygun biçimde yönetimi de büyük önem taşımaktadır (7, 8). Üst-alt solunum yolu enfeksiyonları, sindirim sistemi enfeksiyonları ve belli başlı birçok cinsel yolla bulaşan hastalıkların tedavisinde makrolid grubu antibiyotikler en çok başvurulan tedavi seçeneğindedir (9). Başlıca hedef organizmalar ise Streptococcus pneumoniae,



# SÖZEL BİLDİRİLER

Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis'den oluşmaktadır (10).

Birinci basamakta üriner sistem enfeksiyonuna (ÜSİ) tedavi yaklaşımı değerlendirildiğinde Kaya ve ark'ın Sivas'ta yaptığı çalışmada hekimlerin en sık %61.7 oranı ile akut sistit tanılı hastalarla karşılaştıkları bildirilmektedir. İkinci sırada ise %29.8 oranında reküren ÜSİ bulunmaktadır. Hekimler akut sistit tedavisinde genellikle (%68.1) antibiyotik+ üriner antiseptik tedavisi uygulanırken, %21.3'ünde yalnızca antibiyotik reçetelendirmektedir. En sık kullanılan antibiyotikler ise %66 oranında seftriakson ya da kinolon grubu antibiyotiklerdir. Akut piyelonefrit tanılı olgularda ise hekimlerin %51'i bir üst merkeze sevk ettiğini söylemektedir (8).

Akılcı ilaç kullanımına ilişkin Hatipoğlu ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada ise katılımcıların %76,4'ün hekime danışmadan ilaç kullandığı ve bu ilaçlardan en sık kullanılan grubun ise ağrı kesiciler (%71,3), olduğu belirtilmektedir (11). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde reçetesiz, hekime danışmadan ya da stok yapılarak kullanılan ilaç grubu olarak ağrı kesiciler yoğunluk taşımaktadır. 2005 yılında Muğla'da yapılan çalışmada bu oran %92,4 iken 2011 yılında Mersin'de yapılan araştırmada ise %90,4 olarak bulgulanmaktadır (12, 13).

En sık kullanılan ilaçlar ve buna bağlı istenmeyen yan etkiler değerlendirildiğinde ağrı kesicilerin uygunsuz kullanımına bağlı ölüm, böbrek yetmezliği, gastrointestinal yan etkiler, vb görülebilmektedir (14, 15). Günümüzde antibiyotik direnci kadar ağrı kesicilerin kötüye kullanılması da bir sorun olarak ortaya çıkabilmektedir.

Birinci basamak sağlık hizmetlerinin temel özellikleri arasında ilk başvuru yeri olması, hastane ortamındaki hastalık merkezli bakım yerine uzun süreli/sürekli-insan odaklı yaklaşım, kapsayıcı özelliği hastane ortamındaki hizmetlerden farklarından yalnızca birkaçını oluşturmaktadır (16). Bu nedenlerle akılcı ilaç kullanımının etkin ve sürdürülebilir olmasında da büyük önemi bulunmaktadır.

## Kaynakça

1. Saçaklıoğlu F. Dünyada tıp eğitimi. Toplum ve Hekim. 1997;12:35-9.
2. Parker AW, Walsh JM, Coon M. A normative approach to the definition of primary health care. The Milbank Memorial Fund Quarterly Health and Society. 1976:415-38.
3. Temiz Nemutlu N. Ankara İlinde Reçetelenen İlaçlara Bağlı İstenmeyen Etkilerin İzlenmesi ve Farmakovijilans Konusunda Farkındalığın Artırılması. 2017.
4. Yılmaz S, Buzlu S. Antipsikotik Kullanan Hastalarda İlaç Yan Etkileri ve İlaç Uyumu. Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi. 2012;20(2):93-103.
5. Gray R, Wykes T, Parr AM, Hails E, Gournay K. The use of outcome measures to evaluate the efficacy and tolerability of antipsychotic medication: a comparison of Thorn graduate and CPN practice. Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing. 2001;8(3):191-6.
6. Karabay O, Özdemir D, Güçlü E, Yıldırım M, İnce N, Küçükbayrak A, et al. Attitudes and behaviors of Family Physicians regarding use of antibiotics. Journal of Microbiology and Infectious Diseases. 2011;1(02):53-7.
7. Yalçın A, Tosun E, Topaloğlu O. Solunum yolu enfeksiyonları: antibiyotik kullanım oranı ve tedavi maliyeti. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi. 2008;12(1):25-30.
8. Kaya S, Özdemir L, Hasbek M, Sümer Z, Avunduk H. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde üriner sistem enfeksiyonlarına yaklaşım. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2004;34:16-9.
9. Ito T. Diffuse maculopapular exanthema and a positive lymphocyte transformation test reaction in response to clarithromycin. Oxford medical case reports. 2018;2018(9):omy061.
10. Rae N, Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Oral versus intravenous clarithromycin in moderate to severe community-acquired pneumonia: an observational study. Pneumonia (Nathan Qld). 2017;9:2.
11. Hatipoğlu S, Özyurt BC. Manisa ilindeki bazı aile sağlığı merkezlerinde akılcı ilaç kullanımı. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2016;15(4).
12. Baybek H, Bulut D, Çakır A. Muğla Üniversitesi idari personelinin ilaç kullanma alışkanlıklarının belirlenmesi. Muğla Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2005(15):53-67.
13. Yapıcı G, Balıkcı S, Uğur Ö. Birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuranların ilaç kullanımı konusundaki tu-

# SÖZEL BİLDİRİLER

tum ve davranışları. Dicle tıp dergisi. 2011;38(4):458-65.

14. Signs V. Prescription painkiller overdoses in the US. CDC Vital Signs. 2011.
15. Garcia AM. State laws regulating prescribing of controlled substances: balancing the public health problems of chronic pain and prescription painkiller abuse and overdose. The Journal of Law, Medicine & Ethics. 2013;41(1\_suppl):42-5.
16. Starfield B. The effectiveness of primary health care. Oxon (UK): Radcliffe. 2003.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 097

## POSTOPERATİF PATOLOJİK OLARAK TİROİDİT TANISI ALAN VAKALARDA PREOPERATİF ANTI-T VE ANTI- M ANTİKORLARIN POZİTİFLİK ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE TİROİD MALİGNİTELERİYLE İLİŞKİSİ

GÖKMEN ÖZCEYLAN<sup>1</sup>, SAVAŞ YAKAN<sup>2</sup>

1 TEKİRDAĞ ÇORLU REŞADİYE AİLE SAĞLIĞI MERKEZİ  
2 İZMİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, GENEL CERRAHI

**Giriş:** Tiroid hastalıkları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülen hastalıklardandır. Yurtdışında yapılan otopsi serilerinde tiroid bezlerinin %50 sinden fazlasında nodül saptanmış olması ve palpasyonla normal olan bezlerin ultrasonografi ile incelenmesinde küçük nodüllerin saptanması, nodüler guatrın yaygınlık ve önemi göstermektedir. (1)

Tiroid nodüllerinde tanısız yaklaşımda rutin olarak kullanılan tiroid fonksiyon testleri, antikor titreleri, sintigrafi ve ultrasonografi ile önemli bilgiler elde edilmekle birlikte, benign ve malign lezyonların ayrımı bu tetkiklerle kesin yapılamamaktadır. İİAB(İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi) ise daha doğru sonuçlara ulaştığından diğer tetkiklerle birlikte yaygın kullanılmaktadır.

Tiroiditten şüphelenilen hastalarda Anti Tiroid Peroksidaz(Anti TPO) ve Anti tiroglobülin antikorları (Anti TG) yüksekliği teşhiste yardımcı olmaktadır. Preoperatif tiroidit teşhisi konulan nodülsüz vakalarda konservatif tıbbi tedavi, nodüllü tiroidit vakalarında ise nadir de olsa malignite birlikteliği olasılığı nedeniyle tiroidektomi gibi cerrahi girişimler ön plandadır.(2)

Bizim bu çalışmadaki amacımız, tiroidektomiye giden ve patolojisinde tiroidit tanısı alan hastalarda Anti TPO (Anti-M) ve Anti TG (Anti-T) pozitiflik oranlarını inceleyerek cerrahi endikasyonlarda ve malignite ayırıcı tanısında kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

**Meteryal ve Metod:** Çalışma İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniğinde rotasyon döneminde yapılmıştır. 2008-2010 yılları arasında klinikte; malignite şüphesi, medikal tedaviye yanıtızsızlık, toksik diffüz guatrda nodül gelişmesi, bası belirtileri veren guatr varlığı ve kozmetik sebeplerle tiroidektomi yapılan hastaların hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Histopatolojik olarak bu dönemde 65 olgu tiroidit tanısı aldı. 65 olgunun demografik verileri, tiroit antikorları ve patoloji raporları analiz edildi. Olguların akut, subakut ve kronik tiroidit ayrımı histopatoloji raporlarına göre yapılmıştır. Histopatoloji raporlarındaki tanılarda sonuçlar benign ve malign gelse dahi tiroidit tanısı ek olarak almışsa olgular incelemeye dâhil edildi. Preoperatif ön tanı tiroidit almış, postoperatif histopatolojisinde tiroidit gelmeyen hastalar hariç tutuldu.

Tiroid antikorlar hastanemizin hormon laboratuvarında kemilüminens yöntemiyle çalışıldı. Anti -T referans aralığı 0-100 IU/ml iken üstündeki değerler pozitif, altındaki referans aralığındaki değerler negatif alındı. Anti-M ise referans aralığı 0-9 IU/ml idi. Üstündeki değerler pozitif, aralıktaki değerler ise negatif alındı.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 16.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların(ortalama, standart sapma, yüzde, en yüksek değer, en düşük değer) yanı sıra niteliksel verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı.Sonuçlar , p<0,005 düzeyinde anlamlandırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dâhil edilen olguların yaş ortalaması 32,30 (min23-max54) idi. Cinsiyet dağılımı ise %66,15

# SÖZEL BİLDİRİLER

(n=43)'i kadın, %33,85 (n=22) erkekti. Çalışmaya katılanların %6,15 (n=4)' i akut tiroiditti.% 15,38'i (n=10) subakut, geri kalan %78,46' sı (n=51) ise kronik tiroiditti.

Çalışmaya katılanların histopatolojik sonuçlarına göre %6,15'i (n=4) malign sonuç gelmişken geri kalan %93,85'i (n=61) benign sonuç gelmişti. Bu sonuca ek olarak tüm olgularda tiroidit tanısı mevcuttu. Yaşa göre göre malignite dağılımında anlamlı bir fark saptanmadı.(p>0,005) Cinsiyete göre de malignite dağılımında anlamlı fark saptanmadı. (p>0,005) Preoperatif antikor çalışılan olguların %49,23'ü (n=32) Anti -T antikor pozitif. %46,15 (n=30) kişinin Anti-M antikor pozitif geldi. Antikor sonuçlarının dağılımı ise tablo 1' de verilmiştir.

<i>Anti-T</i>	<b>Pozitif n (%)</b>	<b>Negatif n (%)</b>	<b>Toplam n (%)</b>
Akut tiroidit	3 (4,62)	1(1,54)	4 (6,23)
Subakut tiroidit	5 (7,69)	5 (7,69)	10(15,38)
Kronik tiroidit	24(36,92)	27(41,53)	51(78,5)
Toplam	32 (49,23)	33 (50,76)	65 (100)
<i>Anti-M</i>	<b>Pozitif n (%)</b>	<b>Negatif n (%)</b>	<b>Toplam n (%)</b>
Akut tiroidit	1 (1,54)	3 (4,62)	4 (6,23)
Subakut tiroidit	6 (9,23)	4 (6,21)	10(15,38)
Kronik tiroidit	23 (35,38)	28 (43,07)	51(78,5)
Toplam	30 (46,15)	35 (53,85)	65 (100)

Preoperatif antikorların her ikisinin de pozitif olduğu olgu sayısı 20 iken (%30,77), her iki antikorun da negatif olduğu olgu sayısı ise 21'di(%32,31).

Çalışmamızda antikor pozitifliği oranının, akut, subakut ve kronik tiroiditle ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir fark tespit edilmedi. (p>0,005) Çalışmamızda antikor pozitifliğinin yaşa göre dağılımında da anlamlı bir fark tespit edilmedi.(p>0,005) Cinsiyete göre incelendiğinde ise erkeklerde Anti- T pozitiflik oranı kadınlara göre anlamlı oranda yüksekti.(p=0,029) Anti- M oranlarında ise anlamlı bir fark yoktu.(p>0,005)

Çalışmamızda histopatolojik olarak malignite ile tiroidit tespit edilen dört vakanın incelenmesinde ise antikor pozitifliği ile ilgili anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. P>0,005) Malignite ve antikor pozitifliği dağılımı ilişkisi Tablo2' de verildi.

	MALİGNİTE		Toplam	P değeri
	Benign n(%)	Malign n(%)		
ANTİ-T	Pozitif	31(96,9)	34	>0,005
	negatif	30(90,9)	31	
ANTİ-M	Pozitif	29(96,7)	30	>0,005
	Negatif	32(91,4)	35	
TOTAL	61	4	65	

Çalışmamızda malign histopatolojik sonucu olan dört kişiden her iki antikoru da pozitif olan kişi yoktu. Her iki antikoru da negatif olan iki kişi vardı. 4 malign sonucun demografik özellikleri, antikor pozitiflik durumu, tiroidit tanı çeşidi ortak tablo'3 de verilmiştir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

	Yaş	Cinsiyet	Tiroidit tipi	Anti-T	Anti-M
1. Olgu	41	Kadın	Subakut	(-)	(+)
2. Olgu	43	Erkek	Kronik	(+)	(-)
3. Olgu	37	Kadın	Kronik	(-)	(-)
4. Olgu	48	Kadın	Kronik	(-)	(-)

**Tartışma:** Dünya genelinde popülasyonun %56,6 sında tiroid patolojisi bildirilmiştir.(3) 60 yaş üzerinde bu oran %5 olarak belirtmiş, çocukluk ve adolesan dönemde ise yaklaşık olarak %1,5 civarındadır. Türkiye’de yapılan çalışmalarda ise bu oran % 2,8 civarında olduğu belirten çalışmalar mevcuttur.(4) Bizim çalışmamızda ise tiroid tanılı hastaların yaş dağılımı incelendiğinde yaş ortalaması diğer literatürlerle uyumlu olarak 32,3 bulunmuştur.

Genel nüfusta tirodin nodüler hastalığı sık olmasına rağmen malignite oranları düşüktür. Ancak tiroidin nodüler hastalığının tüm dünyada yaygınlığı göz önüne alınca nodüllerin ayırıcı tanısı, malignite olasılığı, tedavi planlanmasında önemli olmaktadır. Yetişkinlerin %4-7 sinde soliter nodüller görülür ve genellikle bunlar benign lezyonlardır. Bu lezyonlar multinodüller şeklinde ya da tiroiditlerle birlikte olabilirler. (5) Genel yaklaşım olarak nodülsüz tiroiditlerde konservatif tıbbi tedavi, nodüllü vakalarda ise nadirde olsa malignite riski nedeniyle cerrahi müdahale ön planda düşünülmelidir. Bizim çalışmamızda da cerrahi uygulanan 65 kişinin tamamı nodüllerin eşlik ettiği tiroidit vakalarıydı. Tiroiditler içinde en çok kronik otoimmün tiroiditler cerrahi ilgi alanına girmektedir.(6)

Kronik otoimmün tiroiditlerde bir çalışmada Anti-M oranları %100 pozitif bulunurken, Anti- T oranları %87,1 pozitif bulunmuştur(7). Bir diğer çalışmada ise özellikle Hashimoto tiroiditinde anti T oranı %84,3 pozitifken, anti -M oranı ise %86,3 bulunmuştur.(8) Bizim çalışmamızda ise Anti- T pozitiflik oranı %49,23 bulundu. Anti-M pozitiflik oranı ise %46,15 olarak tespit edildi. Bu oranların literatürlerdeki oranlardan düşük olduğu saptandı. Bu oranların düşük olmasının en önemli sebebinin bizim çalışmamızda sadece nodüller tiroiditli vakaların operasyona gittiği gerçekliği ve çalışmaya sadece bu grubun dahil edilmesi, nodülsüz tiroiditleri de içeren genel çalışmalara oranla düşük çıkma sebebinin bu olduğunu düşünmekteyiz.

Avrupa’da yapılan bir çalışmada anti-T ve anti-M titrelerinin birlikte pozitifliğini %8,9 olarak tespit etmişlerdir. (9) Ülkemizde yapılan bir çalışmada tiroiditli olguların %23,2 sinde her iki antikorda pozitif olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda ise yaklaşık üç opere edilen vakadan birinde her iki antikorda pozitif bulundu. Bu oranında bizde yüksek olmasının başlıca sebebi çalışmaya sadece tiroidit tanısı almış vakaların dâhil edilmiş olmasıdır.

Tiroid kanserleri için özgül tümör belirteçleri yoktur. Tiroid kanserli olguların çok düşük bir bölümünde karsinoembriyjenik antijen düzeyleri yüksektir. Medüller tiroid kanseri olan hastaların yaklaşık %75 inde Kalsitonin düzeyi yüksektir. (10) Bunun dışında tiroid fonksiyon testleri de dâhil olmak üzere tiroid kanserlerinden erken dönemde şüphelenecek belirteçler yoktur. Hala tanısal amaçlı en değerli yöntem nodülden alınan ince iğne biyopsisinin ve tiroidektomi sonrası alınan materyallerin histopatolojik incelenmesidir. Çalışmamızda da bazı semptomları veya malign şüphesi olan olgularda anti-T ve anti-M pozitiflik oranlarının histopatolojik olarak gelen sonuçlarla karşılaştırıldığında, benign ve malign ayırımında kullanılamayacağı gösterildi. Çalışmamızda opere edilmiş 65 vakanın sadece dördünde malign sonuç gelirken bu sonuçların antikör pozitiflikleriyle ilişkisi saptanmadı. Anca çalışmamızdaki evrenin çok küçük olması bu değerlendirmenin daha doğru yapılabilmesi için daha fazla sayıda tiroid kanseri tespit edilmiş olguların preoperatif antikör pozitifliklerini incelemeyi gerekli kılmaktadır.

**Sonuç:** Tiroid hastalıkları içinde kronik tiroiditler özellikle nodül eşlik eden tipleri malignite açısından incelenmeyi hak etmektedir. Aile hekimleri birinci basamakta özellikle tiroid muayenelerini tam yapmaları gerekmektedir. Nodül tespiti için, şüphelenilen olguların tiroid ultrasonu, sintigrafi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi için doğru zamanda sevkini sağlamalıdır. Ellerindeki kısıtlı laboratuvar imkanlarından bilmelidirler ki; ne tiroid fonksiyon testleri ne de tiroid antikör pozitiflikleri maligniteyle, ilişkili değildir. Hala birinci basamakta aile hekimlerinin en önemli şüpheli araçları iyi bir aile sorgulaması ve fizik muayenedir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

## KAYNAKLAR

1. Mumcuoğlu SA, Mecit M, İğdem A, Yücel O. Multinodüller guatr olgularında Kanser görülme sıklığı. Çağdaş cerrahi dergisi, 2003;17(2):72
2. Mahoney CP. Differential diagnosis of goiter. Ped Clin j. 1987;34:891-905
3. Rifat S, Ruffin M. Management of thyroid nodules. Am Fam Physician J, 1994;50:785
4. Kabalak T. ve ark. Tiroid, Endokrinoloji el kitabı İzmir Güven ve Nobel tıp yayınevi ,2001;13
5. Altun G, Altun B, Salihoğlu Y, Altaner A, Üstün F. Non diagnostic fine-needle aspiration of thyroid gland. Turkish J endocrinology and metabolism, 2004;8(1): 15-17
6. Mumcuoğlu SA, Mecit M, İğdem A, Yücel O. Multinodüler guatr olgularında kanser görülme sıklığı. Çağdaş cerrahi dergisi. 2003;17(2):72
7. Burgi U, Scazziga BR, Roselette PO, et al. Can serum thyroglobulin predict the effect of thyroid hormone therapy on goitre growth? Acta Endocrinol. 1988;119:118-124
8. Reinwein D, Benker G, König MP, Pinchera A, Schatz H, Schleusener A. The different types of hyperthyroidism in Europa. J Endocrinol Invest. 1988;11:193.
9. Mahoney CP. Differential diagnosis of goiter. Ped Clin North Am. 1987;34:891-905
10. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metabolism. 2004;89:163-168

S 098

## İDİOPATİK LUMBOSAKRAL PLEKSİT OLGUSU

AHMET ONUR KESKİN<sup>1</sup>, GÜLGÜN UNCU<sup>2</sup>

1 BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ADANA UYG. VE ARAŞT. MERKEZİ YÜREĞİR BAŞKENT HASTANESİ  
2 ESKİŞEHİR ŞEHİR HASTANESİ

**Amaç:** İdiopatik lumbosakral pleksit (İLP) nadir görülen ve ancak diğer olası tanıların ekarte edilmesi ile konulan bir tanıdır. Bu nadir görülen hastalığın tedavisi konusunda konsensus yoktur. IVIG ve kortizon tedavileri sıklıkla tedavide uygulanmakla birlikte yanıt her zaman iyi değildir. Biz bu olguyu lomber pleksusun klinik olarak parsiyel tutulumu ile seyretmesi ve pulse steroid tedavisine dramatik yanıt vermesi nedeniyle sunuyoruz.

**Gereç ve Yöntem:** 39 yaşında şantiye şefi olarak çalışan erken hasta sağ diz çevresinde ağrı, uylukta güçsüzlük şikayeti ile başvurdu. İki aydan beri bacakta güçsüzlüğünde artış olan hasta dört kilo kaybetmişti. Hastaya nadir görülen bir hastalık olan idiyopatik lumbosakral pleksit ayırıcı tanısı için incelemeler yapıldı.

**Bulgular:** Nörolojik muayenesinde sağda bacak ekstansiyonunda kas gücü 3/5, patella refleksi azalmış sağ uylukta atrofi saptandı. Torakal ve lomber MRG normal saptandı. EMG lomber pleksopati ile uyumluydu. Lomber pleksus MRG'de lumbosakral pleksus liflerinde bilateral simetrik kontrastlanma ve kalınlık artışı saptandı. Ayırıcı tanı için serum biyokimyası, tam kan sayımı, oral glukoz tolerans testi, vaskülit testleri, ACE düzeyi, serum immünfiksasyon prtein elektroforezi, bakıldı ve negatif saptandı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde biyokimya normaldi, viral menenjit paneli, Lyme antijeni, BOS sitolojisi normal saptandı. PET CT'de patoloji saptanmadı. Hastaya idiyopatik lumbosakral pleksit tanısı konuldu. Hastaya 3 gün boyunca 1 gr/gün metil prednizolon tedavisi verildi. Tedaviye dramatik yanıt oldu, tedavi sonrası kas gücü sağ bacak ekstansiyonda 4+/5 saptandı.

**Sonuç:** İdiopatik lumbosakral pleksit bir teoriye göre nonsistemik mikrovaskülitte bağlı gelişir. Tedavide kortizon, IVIG, azatiyoprin ve siklofosfamid kullanılmakla birlikte immunoterapilerin kesin yararı kanıtlanmamıştır ve tedavi protokolleri kesinlik kazanmamıştır. Tedaviye rağmen ciddi özürlülük gelişebilir. Literatürde 1 gr/gün metil prednizolon tedavisine iyi yanıt veren az sayıda olgu bildirilmiştir. Olgumuz bu tedaviye kısa sürede dramatik yanıt vermiş ve haftalık 1 gr/gün metil prednizolon tedavisine iki ay süresince devam edilmiştir. Olguda tedavi sonrası tam iyilik hali olmuştur. Biz literatürde pulse steroid tedavisi ile belirgin düzelme gözlenen vakalar olduğu için bu tedavinin idiyopatik lumbosakral pleksitli hastalarda öncelikli olarak uygulanmasını öneriyoruz.

S 099

## GENÇ İSKEMİK İNME: 160 OLGUNUN RETROSPEKTİF KLİNİK, ETYOPATOGENETİK VE PROGNOSTİK DEĞERLENDİRİLMESİ

GÜLGÜN UNCU, ZEYNEP ÖZÖZEN AYAS, ÖZLEM ŞAHİN

ESKİŞEHİR ŞEHİR HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**Amaç:** İnme, ileri derecede sakatlığa ve ölüme yol açan hastalıkların en önemlilerinden biridir. İskemik inme insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Genç popülasyonda görülen inmede ise hastaların yaşam süresinin uzunluğu ayrıca inme sonrası bakım ihtiyacı ile artan ekonomik ve sosyal yük nedeniyle, hastalığın sebeplerine yönelik çalışmalara verilen önemi de arttırmıştır. Bu çalışma iskemik inmeli genç erişkinlerde kliniğin tanımlanması; genç iskemik inmeli hastaların etyopatogenezini ve vasküler risk faktörlerini değerlendirmesi amacıyla planlanmıştır.

**Yöntem:** Yüzaltmış genç iskemik inmeli hasta (yaş aralığı; 18-45) retrospektif olarak incelendi. Tıbbi öykülerinde sigara, alkol alımı, oral kontraseptif, antiagregan, antikoagulan kullanımı, kardiyak öykü, düşük öyküsü, gebelik, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve ateroskleroz sorgulandı.

**Bulgular:** Çalışmaya 2011-2018 tarihleri arasında nöroloji polikliniğine başvuran ve iskemik inme tanısı alan 17-45 yaş arası hastalar alındı. Öykü, özgeçmiş, soy geçmişi ve risk faktörleri açısından sorgulanan hastaların ayrıntılı nörolojik değerlendirilmesi yapıldı. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve manyetik rezonans görüntülemesi (MRI), servikal arterlerin renkli doppler ultrasonografisi, gereğinde serebral anjiyografi, kardiyak incelemeler, detaylı laboratuvar incelemeleri rutin olarak her hastaya yapıldı. Çalışmaya alınan 160 hastanın 52'si erkek, 108'i kadındı. İnme etiyojisinde tespit edebildiğimiz faktörler ana başlıklarına göre şöyle sıralanıyordu; aterosklerotik damar hastalığı, kalpten kaynaklanan emboli, saptanabilen diğer nedenler, aterosklerotik olmayan damar hastalığı, saptanamayan diğer nedenler, küçük damar hastalığıydı.

**Sonuç:** Genç yaş grubu inme etiyojisinde, aterosklerotik damar hastalığı, aterosklerotik olmayan vaskülopati, kalp kaynaklı emboliler en sık rastlanan nedenler olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da aterosklerotik olsun veya olmasın damar hastalıkları, genç erişkin inme nedenleri arasında ilk sırada yer alırken, 2. neden kardiyembolik olaylar olarak gözlendi. İnme, genç popülasyonda önlenabilir risk faktörlerinin tespit edilebilmesi açısından önemli bir nörolojik hastalıktır. Sosyo-ekonomik yaşamın en aktif grubunu oluşturan bu yaş grubunda, ciddi nörolojik defisit riski taşıyan inmeye neden hastalıkların önlenmesine yönelik çalışmalar, toplumsal olarak büyük kazanç sağlayacaktır. İnme geçirme riski olan genç hastalarda risk faktörleri belirlenip gerekli önlemler alınarak genç inmeli hastaların insidansının azaltılarak buna bağlı gelişebilecek mortalite ve özürlülüğün engellenebileceği kanaatindeyiz.



# SÖZEL BİLDİRİLER

## S 101 MİGREN TEDAVİSİNDE İLAÇ SEÇİMİ

HAMİT ÇELİK

NEUROLOGY CLINIC, PRIVATE BUHARA HOSPITAL, ERZURUM, TURKEY

Migren baş ağrısında bir çok tedavi seçeneği olmasına rağmen kesin tedavisi bulunamamıştır. Migrende tedavi iki ana gruba ayrılır. Birincisi nonfarmakolojik tedavi . İkincisi farmakolojik tedavilerdir. Farmakolojik tedaviler ise atak tedavileri ve koruyucu (profilaktik) tedaviler olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Bu sunumun amacı klinisyenlere migren tedavisinde ilaç seçiminde yardımcı olmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Migren prevalansı cinsiyet , yaş ve ırka bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Migren tanısında, Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS) The International Classification of Headache Disorders (ICHD) 3 beta 2013 tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1).

**Tablo 1:** Migren Tanı Kriterleri (IHS)

Tanısal kriterler	
A.	B-D kriterlerine uyan en az 5 atak
B.	4-72 saat arası süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmeyen ya da tedavisi başarısız olan)
C.	Baş ağrısı aşağıdaki özelliklerin en az ikisini taşımaktadır 1. Unilateral lokalizasyon 2. Zonklayıcı karakter 3. Orta şiddette ya da şiddetli ağrı 4. Rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme ya da rutin fiziksel aktiveden (örn, yürüme ya da merdiven çıkma) kaçınmaya neden olma
D.	Baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az biri görülür 1. Mide bulantısı ve/veya kusma 2. Fotofobi ve fonofobi
E.	Başka bir hastalıkla ilişkili değildir

### MİGRENDE ATAK TEDAVİSİ

1. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)
2. Triptanlar
3. Ergotamin ve dihidroergotamin
4. Opioidler

### MİGRENDE PROFİLAKSİ TEDAVİSİ

1. Beta adrenerjik antagonistler
2. Antidepresanlar
3. Kalsiyum kanal blokörleri
4. Antikonvülsanlar
5. Serotonin antagonistleri
6. Diğer profilaktik ajanlar; riboflavin, magnezyum, botulinum toksin A injeksiyonu,

# SÖZEL BİLDİRİLER

## MİGRENDE TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

- Stres
- Menstrüasyon,
- Uyku Düzensizliği
- Öğün Atlamak
- Yorgunluk
- Hava Değişimleri (Nem, Basınç, Rüzgar)
- Alkol (Özellikle Şarap, Bira),
- Koku (Parfüm Ya Da Keskin Kokulu Kimyasallar),
- Parlak Işık, Sigara Dumanı,
- Yüksek Rakım
- Besinler :çikolata, peynir, kafein, monosodyum glutamat

## SONUÇ

Migren; yaşam kalitesini bozan ve iş gücü kaybına sebep olan primer bir baş ağrısı bozukluğudur. Bir çok tedavi seçeneği olmasına rağmen bugün halen pek çok hasta için tedavi tatmin edici değildir. İlerleyen yıllarda hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla daha etkili tedavilerin ortaya konulması kaçınılmazdır

### III. VENTRİKÜLÜN KOLLOİD KİSTİ: OLGU SUNUMU

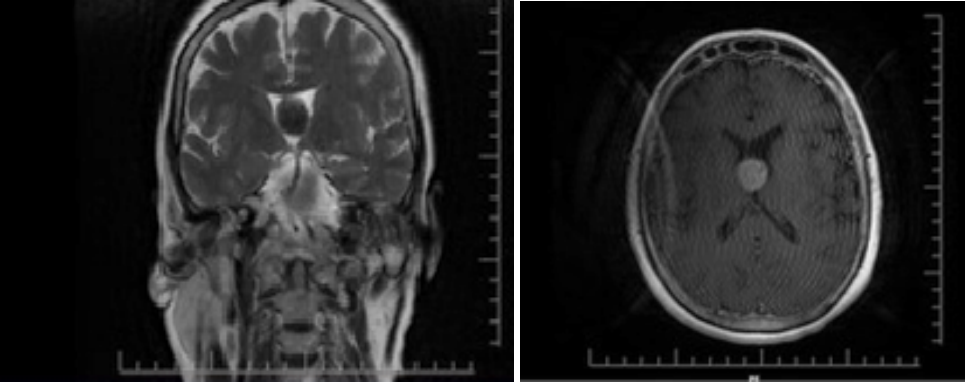
HAMİT ÇELİK<sup>1</sup>, AHMET YARDIM<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ÖZEL BUHARA HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ /ERZURUM  
<sup>2</sup> ÖZEL BUHARA HASTANESİ BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ/ ERZURUM

**Amaç:** Kolloid Kistlerin Klinik Bulguları Çok Değişkendir. Bazı Hastalarda Asemptomatik Olabileceği Gibi Nadir Olarak Da Foramen Monroya Bası Yapararak Obstrüktif Hidrosefali Yapabilmesi Ve Ani Ölüme Sebep Olabilmesi Nedeni İle Erken Tanı Oldukça Önemlidir.Bu Nedenle Polikliniğimize Başvuran Elli Yaşında Zonklayıcı Tarzda Baş Ağrıları Olan İntrakranyal Kolloid Kistli Hastayı Sunmayı Amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Özel Buhara Hastanesi Nöroloji ve Beyin Ve Sinir Cerrahisi Kliniğine başvuran zonklayıcı baş ağrısı olan hastaya baş ağrısı etyolojisi açısından beyin MRG değerlendirmesi yaptık.Hastanın Beyin Mrg Sinde Kolloid Kistle Uyumlu Bulgu Saptadık.

**Bulgular:** Nörolojik muayanesinde patolojik bulgu saptanmayan ve göz dibi bakısı normal olan hastaya çekilen beyin MRG (Manyetik rezonans görüntüleme ) de üçüncü ventrikül anterior komşuluğunda orta hatta 20x17 mm boyutlarında düzgün sınırlı yuvarlak T2 sekansta hipointens (Şekil 1), T1 sekansta hiperintens ( Şekil 2)Tipik görünüşü yerleşim yeri ve şekli ile üçüncü ventrikülün kolloid kisti düşüldü.



**Şekil 1.** T2 ağırlıklı aksiyel görüntüde hipointens yuvarlak orta hatta üçüncü ventrikül anteriorunda lezyon (ok)

**Şekil 2.** T1 ağırlıklı aksiyel görüntüde hiperintens lezyon (ok).

**Sonuç:** Kolloid kistli hastalar periyodik olarak klinik ve radyolojik değerlendirmelerle dikkatli takip edilmelidir (1) Kist boyutu bir santimetre den küçük olmasına rağmen ani ölüm vakaları bildirilmiştir (2). Kist içeriğine göre farklı sinyal özelliği gösterebilmekte olup MRG en sık T1 sekansta hiperintens , T2 sekansta izo-hipointens, flarir sekanslarda izo- hipointens görülmektedir. T2 sekansta hipointens olması kist içeriğinin yüksek viskozitesini gösterir. Bu durum cerrahi yaklaşımda önemlidir. Viskoz kistler de aspirasyonla tedavisi zor olup şant tedavisi ya da total lezyon rezeksiyonu gerekmektedir. Hiperintens lezyonlarda ise aspirasyon ile tedavi başarısı yüksektir. Ayrıntılı bir radyolojik inceleme cerrahi tedavinin şeklini belirlemek açısından önemlidir.

Cerrahi olarak total rezeksiyonu en iyi tedavi yöntemidir. Reküransin önlenmesi için cerrahi yaklaşım dikkatlice planlanmalı ve uygulanmalıdır.

Biz bir aydır devam eden paroksizmal başağrısı nedeni ile değerlendirilen ve nörolojik muayanesinde patolojik bulgu saptanmayan 50 yaşında kadın olguyu kolloid kistin tanısında radyolojik incelemenin önemine ve cerrahi girişimin şeklinin radyolojik inceleme ile belirleneceğine dikkat çekmek için sunduk.

# SÖZEL BİLDİRİLER

## Kaynaklar

1. Pollock BE, Huston J 3rd: Natural history of asymptomatic colloid cysts of the third ventricle, Neurosurg 91:364-369
2. Hamlat A, Pasqualini E, Askar B: Hypothesis about the pathophysiology of acute deterioration and sudden death caused by colloid cysts of the third ventricle. Med Hypotheses 63:1014-1017, 2004.

### İNME HASTALARINDA BESLENME

HAMİT ÇELİK<sup>1</sup>, ÖZGÜL OCAK<sup>2</sup>

1 NEUROLOGY CLINIC, PRIVATE BUHARA HOSPITAL, ERZURUM, TURKEY

2 DEPARTMENT OF NEUROLOGY, FACULTY OF MEDICINE, CANAKKALE ONSEKİZ MART UNIVERSITY, CANAKKALE, TURKEY

İnme hastalarında nütrisyonel değerlendirme konusunda yeterince kanıt bulunmamaktadır. Günlük pratikte inme hastalarına uygulanan nütrisyonel yaklaşım, genel yoğun bakımlar ve geriatrik hasta popülasyonlarındaki bilimsel verilere dayandırılmaktadır. Bu sunumda amaç inme hastalarının beslenmesi ile ilgili klinisyenlere yol göstermektedir.

**Bulgular:** Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre, inme; vasküler nedenler dışında bilinen bir neden olmadan, fokalserebral fonksiyon kaybına ait semptom ve bulguların ortaya çıkması ile karakterize klinik bir sendromdur. İnme; beyin infarktı, intraserebral kanama (İSK) ve subaraknoid kanama (SAK) gibi farklı alt tipleri içerir (Ropper, 2009; Birsen, 2017).

Bilinç bozukluğu, disfaji veya ağır nörolojik defisit nedeniyle oral yolla beslenemeyen her inme hastasında, yüksek oranda malnütrisyon ve pnömoni gelişme riski nedeniyle bir an önce enteral beslenme başlanmalıdır. İnme hastalarında enteralnütrisyon için beslenme tüpü (Feedingtube) kullanılır. Beslenme tüpü nazogastrik (NG), nazoduodenal (ND) veya nazojejunal (NJ) yerleşimli olabilir. Düşük dozlarda bile olsa erken enteral beslenmenin barsak mukoza bütünlüğünün ve bariyer fonksiyonunun sürdürülmesi ve vücut savunma sistemine önemli bir katkısı vardır. Trofik beslenme (10-20 mL/saat). İnme tüm dünyada ölümlerin en sık üçüncü, erişkin toplumdaki engellilik durumunun ise en sık nedenidir. İnme hastalarına özel standart bir tarama ve değerlendirme yöntemi yoktur. İnme hastalarında beslenme durumunu değerlendirmede klinik ölçekler, antropometrik ölçümler, laboratuvar testleri ve fonksiyonel testler kullanılabilir (Martineau, 2015). Klinik ölçeklerden bazıları malnütrisyonu taramaya, bazıları ise hem taramaya hem de değerlendirmeye yönelik olarak geliştirilmiştir. Beslenme durumunun değerlendirmesinde geçerliliği gösterilmiş üç test vardır. Bunlar; Subjektif Global Değerlendirme (SGA), MNA ve hastanın nütrisyonel durumunun gözle değerlendirilmesidir (Arsava, 2018; Mead, 1998). İnme geçirmiş hastalar bilinç bozukluğu, yutma problemleri, postür bozukluğu, azalmış mobilizasyon, iletişim problemleri, fatig (yorgunluk), depresyon ve görselelgişsal bozukluklar nedeniyle yeme ve içme yeteneklerini kaybedebilirler. İnme hastalarının yaklaşık %90'ı malnütrisyon riski taşır (Mann, 2000). İnme hastalarında enerji içeriği %15-20 protein, %30-35 yağ ve %49-54 oranında karbonhidratlardan karşılanır. günlük protein ihtiyacı 1-1,5 gr/kg/gün şeklinde hesaplanır. Özellikle yoğun bakım ihtiyacı olan inme hastalarında protein ihtiyacı 2 gr/kg/gün'e kadar çıkılabilir. Etkin enteralnütrisyon sağlanabilmesi için hedef kalori ve protein miktarının %80'inin enteralnütrisyonu başlandıktan sonraki ilk 48-72 saat içinde sürekli infüzyon ile verilmesi hedeflenmelidir (Bankhead, 2009; Williams, 2004; Ciocon, 1992).

**Sonuç:** İnme geçirmiş hastalar bilinç bozukluğu, yutma problemleri, postür bozukluğu, azalmış mobilizasyon, iletişim problemleri, fatig (yorgunluk), depresyon ve görselelgişsal bozukluklar nedeniyle yeme ve içme yeteneklerini bozular. İnme hastalarının yaklaşık %90'ı malnütrisyon riski taşır buyüzden bu hastaların beslenmesinde dikkat edilmesi ve yakın takip gereklidir.

S 104

## DIAGNOSTIC TIME, EMG FINDINGS AND RELATIONSHIP BETWEEN INTRAVENOUS IMMUNGLOBULIN TREATMENT AND MORBIDITY IN PATIENTS WITH GUILLAIN-BARRE SYNDROME

CİHAT UZUNKÖPRÜ

İZMİR KATIP ÇELEBI UNIVERSITY, DEPARTMENT OF NEUROLOGY

**Objective:** Evaluation of the relationship between the duration of diagnosis, EMG findings and IVIG treatment and motor functions at 1. and 3. months in patients with Guillain-Barre Syndrome

**Method:** Patients diagnosed as GBS between January 2018 and July 2019 in a tertiary university hospital were included in the study. The demographic characteristics, duration of admission and diagnosis, EMG and CSF findings, autonomic involvement, worst muscle strength in any of the extremities and muscle strength at 1 month and 3 months were evaluated retrospectively.

**Results:** Twenty-two patients (15 male, 7 female) were included in the study. The mean age is 42,86 years. The patients were diagnosed on average 7,41 days after the onset of their complaints. Anamnesis revealed upper respiratory infection in 6 patients, diarrhea in 5 patients, and upper respiratory infection and diarrhea in 1 patient. Ten patients had no history of infection. EMG performed at least 14 days after the symptoms showed demyelinating type polyneuropathy in 10 patients (45,4%), axonal type polyneuropathy in 9 patients (40,9%), and mixed type acute inflammatory polyneuropathy in 3 patients (13,6%). We categorized the muscle strength 1 to 5 and recorded the worst muscle strength in any extremities. At the time of diagnosis, muscle strength examination revealed muscle strength in 1/5 level in 3 patients (13,6%), 2/5 in 3 patients (13,6%), 3/5 in 6 patients (27,3%), 4/5 in 3 patients (13,6%) and 5/5 in 7 patients (31,8%). Autonomic involvement was detected in 4 patients (18,2%) and sensory deficits were found in 12 patients (54,5%). The mean duration of IVIG onset was 8,1 days. In the first month evaluation, muscle strength of the patients showed statistically significant difference compared to baseline ( $p = 0,008$ ). Improvement continued in the 3rd month evaluation and a significant difference was found compared to the 1st month ( $p = 0,002$ ). There was no significant correlation between CSF protein - age - autonomic involvement and muscle strength ( $p = 0.832$ ,  $p = 0.23$ ,  $p = 0.796$ ).

**Conclusion:** In patients with acute inflammatory polyneuropathy, muscle strength may improve with IVIG treatment. No significant effect of age, CSF protein and autonomic involvement on morbidity was detected.

### EVALUATION OF RESTLESS LEGS SYNDROME IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

SERPİL ERGÜLÜ EŞMEN

KONYA EDUCATION AND RESEARCH HOSPITAL, RHEUMATOLOGY

**Objective:** Restless legs syndrome (RLS), also called Willis-Ekbom Disease, causes unpleasant or uncomfortable sensations in the legs and an irresistible urge to move them. Familial Mediterranean fever is a genetic autoinflammatory disorder that causes recurrent fevers and painful inflammation of abdomen, lungs and joints. The aim of this study was to determine the frequency and severity of restless leg syndrome in FMF patients.

**Material and Methods:** A total of 58 female patients with FMF were studied. Diagnostic criteria as proposed by the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) were used to define RLS. The IRLSSG rating scale for the severity of RLS was applied to determine the severity of symptoms. Diagnosis of FMF was made according the Tel-Hashomer criteria.

**Results:** In the study, there were 58 female patients with FMF and the mean age was  $32,19 \pm 10.05$  years and mean disease duration was  $9 \pm 6.9$  years. The diagnosis of RLS was established in 13 (22.4 %) patients. The mean age of the groups were similar. The mean disease duration was longer in RLS group. 84.6% of RLS were married and 76.9% of RLS had children. The rate of smoking in RLS was 23,1%. In 46.2% of cases, the last FMF attack was seen 6 months ago, in 23.1% of cases were 2 weeks ago. In our study, mild RLS was seen in 53.8%, moderate 23.1%, severe 7.7% and very severe RLS was seen in 15.4%. The results were given in Table1.

**Discussion:** RLS is classified as a sleep disorder since the symptoms are triggered by resting and attempting to sleep, and as a movement disorder, since people are forced to move their legs in order to relieve symptoms. It is, however, best characterized as a neurological sensory disorder. Symptoms commonly occur in the late afternoon or evening hours and are often most severe at night when a person is resting, such as sitting or lying in bed. Moving the legs or walking typically relieves the discomfort but the sensations often recur once the movement stops. The frequency of RLS is higher in different systemic inflammatory diseases. Many studies have reported an increase in RLS in several inflammatory diseases, including RA, SLE, Sjogren syndrome, Behcet's disease and Crohn's disease. RLS has a broad worldwide prevalence between 0.01% and 18.3%. In our study we found the prevalence of restless leg syndrome to be slightly higher than in the world. In the study of Yılmaz et al, RLS prevalence was found 21.7 % in FMF patients. The prevalence was found similar in our study. The disease duration was longer in RLS patients with FMF. Further investigations are needed to assess the prevalence of RLS in a larger number of patients with FMF.

**Conclusion:** Evaluation of RLS may be beneficial in FMF patients with prolonged disease duration.

**Table 1.** RLS and non-RLS groups results

	RLS	Non-RLS	p
Age (years) (mean $\pm$ SD)	28,62 $\pm$ 8,22	33,39 $\pm$ 10,43	NS
Disease duration (years) (mean $\pm$ SD)	12,18 $\pm$ 10,28	8,24 $\pm$ 5,47	0,02
Marital status (married) (%)	11 (84.6)	31 (68.9)	NS
Children status (owner) (%)	10 (76,9)	27 (62.8)	NS
Cigarette smoking (%)	3 (23,1)	14 (31.8)	NS
NS:Non significant			

### ZOR KRONİK HIPOPARATİROİDİ VAKALARINDA YENİ TEDAVİ SEÇENEĞİ ÖNERİSİ: GÜNAŞIRI KALSİYUM TEDAVİSİ

TOLGA AKKAN, MURAT DAĞDEVİREN, ARZU OR KOCA,  
DERUN TANER ERTUĞRUL, MUSTAFA ALTAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KEÇİÖREN SUAM, ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**Amaç:** Kronik hipoparatiroidi (KHP), parathormonun (PTH) düşüklüğü ve/veya fonksiyon görememesi ile oluşur. Oral kalsiyum preparatları ve aktif vitamin D analogları tedavinin temelini oluşturur. Oral kalsiyumun gastrointestinal absorpsiyonu transselüler yol (duodenum ve proksimal jejunum boyunca) ve paraselüler yol (tüm intestine boyunca) olmak üzere iki yolla gerçekleşmektedir. Transselüler yol, intestinal kalsiyum emiliminin hız-kısıtlayıcı basamağıdır. Transient receptor potential vanilloid type6 (TRPV6) reseptörleri aracılığıyla, aktif transport ile gerçekleşir ve diyetle alınan kalsiyum ile bu yol doyurulabilir. Günaşırı kalsiyum tedavisi (GKT) ile TRPV6 reseptörlerinin upregüle olabileceğini öngörüyoruz.

Bu çalışmadaki amacımız standart tedavi ile tedavi hedeflerine ulaşamayan hastalarda GKT kullanılmasının tedavi hedeflerine ulaşmadaki etkililiğini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada Ocak 2017-Ocak 2019 tarihleri arasında hastanemize başvuran KHP hastalarını taradık. Toplamda 66 düzenli takipte olan KHP hastası saptandı. Tüm hastalar oral kalsiyum olarak kalsiyum karbonat ve aktif vitamin D analogu olarak da kalsitriol kullanmakta idi. Son 3 ayda en az bir kez semptomatik hipokalsemi sebebiyle acil servise veya polikliniğimize başvurup i.v. kalsiyum replasmanı yapılan ve  $\geq 2000$  mg/gün oral kalsiyum alan ve bu sebeple zor KHP olarak kabul edilip GKT alan 14 hastayı çalışmamıza dahil ettik. GKT uygulanan tüm hastalardan sözel ve yazılı onam aldık. Çalışmamız için etik kurul onayı alındı. Hastaların GKT öncesindeki 3 aylık ve GKT sonrasındaki 3 aylık dönemdeki anamnez bilgileri, serum ve idrar parametrelerini retrospektif olarak analiz ettik.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilen katılımcıların medyan yaşı 41.5 (19-63) idi ve tüm katılımcılar kadındı. Medyan hastalık süresi 70 (6-228) aydı. GKT öncesinde hastaların; oral kalsiyum alımı 3750 (2000-8000) mg/gün, oral kalsitriol alımı 0.88 (0.5-3) mcg/gün, serum kalsiyum düzeyi 7.71 (7.1-8.7) mg/dL, serum fosfat düzeyi 5.35 (3-6.5) mg/dL ve 24-saat idrar kalsiyum düzeyleri 165 (22.5-331) mg/gün idi. GKT sonrasında; oral kalsiyum alımı 1500 (1000-2500) mg/gün, oral kalsitriol alımı 0.88 (0.5-2) mcg/gün, serum kalsiyum düzeyi 8.25 (7.7-9.3) mg/dL, serum fosfat düzeyi 5 (4-5.9) mg/dL ve 24-saat idrar kalsiyum düzeyleri 210.5 (21-564) mg/gün olarak saptandı. GKT sonrasında hastalarda oral kalsiyum alımı azalırken; serum kalsiyum düzeyleri anlamlı bir şekilde arttı (sırasıyla  $p=0.001$  ve  $p=0.001$ ). Daha önceden teriparatide kullanmakta olan 2 hastanın teriparatide ihtiyacı kalmadı. GKT öncesindeki 3 aylık dönemde hastaların toplam acil servis başvuru sayısı 21 iken, GKT sonrasındaki 3 aylık dönemde toplam acil servis başvuru sayısı 2 idi ( $p=0.02$ ).

**Sonuç:** GKT sonrası oral kalsiyum alımı ve acil servis başvuru sayısı önemli ölçüde azalırken serum kalsiyum düzeylerinde de önemli iyileşmeler saptadık. GKT, zor hipoparatiroidi vakalarını daha etkili bir şekilde kontrol altına alabilmek adına iyi bir tedavi seçeneği olabilir.



# SÖZEL BİLDİRİLER

S 108

## AMPİSİLİN-SULBAKTAMA BAĞLI GELİŞEN ANAFLAKTİK ŞOK VE ÖLÜM

MUZAFFER GENCER<sup>1</sup>, FATMA ÖZDEMİR<sup>2</sup>, NURDAN KAMİLÇELEBİ<sup>3</sup>

1 İSTİNYE ÜNİVERSİTESİ BAĞÇEŞEHİR LİV HASTANESİ, ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON A.B.D.

2 İSTANBUL GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON A.B.D.

3 ŞARKÖY DEVLET HASTANESİ, ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON A.B.D.

**Amaç:** Ampisilin + sulbaktam (Duocid®) klinik pratikte üst ve alt solunum yolu bakteriyel enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Beta laktam grubu antibiyotiklerden olan penisilin (ampisilin) ve b- laktamaz inhibitörü olan sulbaktam içerir. Penisilin alerjisinin en sık görülen ve de korkulan hali, penisilin içeren hap veya iğnelerin kullanımı ile genelde ilk 1 saat içinde ortaya çıkan; tüm vücutta kaşıntı, yer yer kırmızı renkte kabarıklık, göz, dudak, dil veya boğazda şişlik, ses kısıklığı, yutkunma güçlüğü, nefes darlığı, hırıltı, bulantı, kusma, karın ağrısı, çarpıntı ve tansiyon düşüklüğü belirtileridir. Bu çalışmada ampisilin + sulbaktam (Duocid®) enjeksiyonu sonrası gelişen anafilaktik şok sonucu ölen hastanın sunulması amaçlanmıştır.

**Olgu:** 62 yaşında, bayan hasta; öksürük, yüksek ateş ve göğüs hırıltısı şikâyetiyle devlet hastanesi acil servisine başvurmuş. Hastanın yapılan fizik muayenesinde terleme, ateş yüksekliği mevcut, kan basıncı normal sınırlarda olarak değerlendirilmiş. Ateş yüksekliği olan hastanın akciğer grafisinde pnömoni ile uyumlu infiltratif odaklar ve lökositoz saptanmış. Bakteriyel pnömoni ön tanısıyla servise yatışı yapılarak tedavisi düzenlenmiş. Hastaya bronkodilatatör tedavi ve antibiyoterapi tedavisi başlanmıştır. Hastaya antibiyoterapi olarak ampisilin + sulbaktam (Duocid®) 1 gr. 100 ml serum fizyolojik mayi içinde hazırlanarak intravenöz (iv.) yolla uygulanmıştır. Hastaya uygulanan iv. enjeksiyon sonrasında nefes alamama, ani solunum güçlüğü, kızarıklık, kan basıncında ani düşüş ve sonrasında kardiyak arrest gelişmiştir. Hasta kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) sonrası entübe halde yoğun bakım ünitesine interne edildi. Hastanın yoğun bakım takibinde çekilen diffüzyon MR da hipoksiyle uyumlu değişiklikler saptandı. Klinik seyrinde herhangi bir düzelme görülmeyen hasta yaklaşık 12 gün sonra tekrar kardiyak arrest oldu. 45 dakika süreyle yapılan KPR dan yanıt alınamayan hasta eksitus olarak kabul edildi.

**Tartışma ve Sonuç:** Anafilaksi; ağır ve hayatı tehdit eden sistemik bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Anafilaksi tablosu dakikalar içinde gelişebilir ve hızlı tanı konulup tedavi edilmezse ölümlü sonuçlanabilir. Gönüllü ve ark. nın yaptığı çalışmada acil servise başvuran hastalarda anafilaksi görülme sıklığının % 0.0002 ile % 0.005 arasında değiştiği bildirilmiştir. Kalker ve ark. ampisilin + sulbaktam'a (Duocid®) bağlı hipersensitivite sıklığını %1-%3 olarak bildirmiştir. Anafilaktik reaksiyon gelişen hastada yapılması gereken; öncelikli olarak havayolunun sağlanması, solunum desteği, sıvı replasmanı ve gerekirse pozitif inotrop desteği ile hipotansiyonun hızlı bir şekilde düzeltilmesi, gerekli durumlarda hastanın entübe edilerek ileri hava yolu desteğinin sağlanmasıdır. Tedavide ilk ve en önemli adım hızla epinefrin uygulamak ve vasküler yatağı doldurup dolaşımın artırılması için iv. sıvı tedavisi vermektir. İkinci basamak tedavi kortikosteroidleri ve antihistaminikleri içerir.

### GERİATRİK ROMATOİD ARTRİT HASTALARININ AİLE YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

HAKAN BABAĞLU<sup>1</sup>, NESLİHAN KAYAHAN<sup>2</sup>, HASAN SATIŞ<sup>1</sup>

1 GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ ROMATOLOJİ BİLİMDALI  
2 GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALII

**Amaç:** Romatoid artrit sebep olduğu morbidite sebebiyle sosyal ilişkiler üzerinde olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Bu çalışmayla romatoid artritin ailesel ilişkileri üzerine etkilerinin geriatrik popülasyondaki farklılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır

**Yöntem:** Tek merkezde romatoloji polikliniğinde takipli romatoid artrit hastalarıyla kesitsel olarak yapılmıştır. Hastaların aile bireyleri ve arkadaşlarıyla olan sosyal ilişkilerinin yanında, daha önce Türkçe validasyonu yapılmış "Aile Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi Anketinin" aile etkileşimi, duygusal ve finansal yeterlilik klinik görüşme sırasında uygulanmıştır. Elde edilen veriler yaş gruplarına göre ayrılarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** 11 (%13) hasta çalışmaya dahil edildiği anda 65 yaşın üzerindedi. Hastaların eğitim düzeyleri dışındaki demografik ve hastalık özellikleri benzerdi. Duygusal ve finansal yeterlilik konularında gruplar benzer puanlar elde etmişken aile etkileşimi konusunda geriatrik grupta sayısal olarak daha iyi sonuçlara ulaşıldı (%27 vs %24,89) fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı. Hastalık tanısıyla birlikte, Eş ve Eş dışındaki Aile fertlerinin hasta bireyle olan ilişkisinin geriatrik olmayan grupta bozulduğu (%10 vs %17), geriatrik hastaların yakın çevrelerinden daha fazla destek aldığı görülmüştür.

**Sonuç:** Romatoid artrit hastalarında hastalığa bağlı sosyal sorunlar görülmektedir. Geriatrik gruptaki hastaların aile ilişkileri hastalık sebebiyle olumsuz anlamda daha az etkilenmekte ve hastalar ailelerinden daha çok destek görmektedir. Ülkemizdeki Toplumsal değerler ve yaşlıların Aile kavramındaki önemi, Geriatrik yaştaki hastaların ailelerinden daha fazla destek almasını açıklayabilir. Daha büyük örneklem ile ileri çalışmalar yapılmalıdır.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 110

## OBEZ ÇOCUKLARIN ANNE/BABALARININ ZAYIFLAMA ÜRÜNLERİ HAKKINDAKİ GÖRÜŞ, BİLGİ VE DAVRANIŞLARININ BELİRLENMESİ ARAŞTIRMASI

SELDA BÜLBÜL, KÜBRA ERDOĞAN

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI BESLENME VE METABOLİZMA ANABİLİM DALI

**Amaç:** zayıflama ürünleri toplumda kullanımı yaygın olmasına karşın, toplumun bu ürünlerin çeşitliliği ve bu uygulamaların zarar ve yan etkileri konusundaki bilgisi yeterli değildir. Bu çalışmada anne/babaların zayıflama ürünlerine yönelik yaklaşım ve uygulamaları değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu kesitsel çalışmada, bir uygulama hastanesi diyetisyenine başvurmuş obez çocukların anne/babaları araştırma grubunu oluşturmuştur. Veriler, araştırma grubunun kendileri tarafından doldurulmuş 36 sorudan oluşan anketlerden elde edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 125 [%60,8 kadın, %38,4 erkek] kişi katılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması 33.44 (min 20 ve maks 80) yıl, ortalama Beden Kitle İndeksi 28.10 (min 13 ve max 45), ortalama sahip olunan çocuk sayısı 2.13 olup, araştırma grubunun %62.4'ü 8 yıl ve üstü eğitim düzeyine sahiptir ve %60'nın düzenli geliri vardır. Bu grubun %56.8'i beden görüntüsünden memnun değildir ve %46.4'ü kendisini şişman olarak tanımlamıştır, %55.2'sinin de ailede şişman bir birey mevcuttur.

Araştırma grubunun %55,6'sı en az 1 bir zayıflama ürünü biliyor, en fazla bilinen ürün yeşil çay (%23), zayıflama hapları (%10.4) ve diğer çaylardır (%18.9). Zararlı etkileri nelerdir diye sorulduğunda %91.3'ü soruyu cevapsız bırakmıştır.

Araştırma grubunun %75.2'si son bir yılda kendileri için bir zayıflama ürünü kullanmış. Bu ürünü en fazla (%32.6) eczacının önerdiğini, %50'si aktardan aldığını ve ancak %30'u yarar gördüğünü ve %23.9'u bu ürünü başkalarına tavsiye edebileceğini ifade etmiştir. Bu ürünü alırken %50'sine yan etki bilgisi verilmemiştir, %55,6'sı süregen bir hastalığı olup olmadığını söylememiş, %71.1'i bakanlık onayı olup olmadığını sormamıştır.

**Sonuç:** Zayıflama ürünleri toplumda kullanımı hiç de az değildir. Bu uygulamaların çoğu kişiye zarar verebilir ancak araştırmamız sonucu bireylerin bu yöntemlerin sağlıksız olduğu konusunda yeterince bilgi sahibi olmadıklarını göstermektedir. Bu ürünlerin kullanılma şekli, potansiyel yararları ve zararları konusunda sadece toplumun değil aynı zamanda sağlık çalışanlarının da bu konuda bilinçlendirilmesi gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Anne/baba, zayıflama ürünü, bilgi, tutum

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 112

## HOMOCYSTEINE AND PON-1 ACTIVITY LEVELS AND THEIR RELATIONS WITH GLYCEMIC CONTROL, HOMA-IR AND OTHER BIOCHEMICAL PARAMETERS IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS WITH AND WITHOUT DIABETIC COMPLICATIONS

PINAR KARAKAYA

DEPARTMENT OF ENDOCRINOLOGY, BAKIRKOY SADI KONUK TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL, ISTANBUL, TURKEY

**Aim:** Several studies have shown that serum paraoxonase-1 (PON-1) and its activity decrease in line with oxidative stress in type 2 diabetes, while homocysteine levels increase. The purpose of this study was to assess the relation between PON-1/arylesterase levels and HOMA-IR and other biochemical variables in diabetic patients with and without micro- and macrovascular complications.

**Materials-Methods:** 201 diabetic patients, with (n=50) or without (n=150) microvascular complications, and with (n=91) or without (n=108) macrovascular complications, were included in the study. Patients' mean age was 52.4±13.4 years. Patients' characteristics were assessed on the basis of microvascular complications (neuropathy, retinopathy and nephropathy) and macrovascular complications (hypertension, coronary artery disease, history of coronary bypass surgery (CBPS), peripheral artery disease (PAD), or stroke and myocardial infarction (MI), presence of microalbuminuria), HOMA-IR and other blood biochemicals, PON-1 activity and homocysteine levels.

**Results:** Serum PON-1 activity (paraoxonase and arylesterase) values were significantly lower in patients with microvascular complications than in those without (107±30.7 and 123.9±38.8, respectively, p<0.0001). No statistically significant difference was determined in terms of paraoxonase and arylesterase values between patients with or without macrovascular complications (120.6±36.1 and 119.6±38, respectively). Serum homocysteine levels were significantly higher in patients with both microvascular and macrovascular complications compared to those without (16.4±5.1 and 9.2±2.2 mmol/L, respectively, p< 0.0001).

**Conclusion:** This study of diabetic patients with and without complications revealed that serum PON-1 activities were markedly lower in diabetic patients with microvascular complications compared to those without such complications, independently of age, sex and presence of macrovascular complications, and exhibited an inverse correlation with HOMA-IR only in patients with macrovascular complications. Homocysteine levels were significantly high in both patients with microvascular complications and those with macrovascular complications, and were inversely correlated with HOMA-IR. In that context, our findings of low serum PON-1 activity and increased homocysteine levels indicate poor glycemic control and a potential relation with early atherosclerosis in type 2 diabetes patients with both microvascular complications and macrovascular complications. Hyperhomocysteinemia makes a synergistic contribution to the risk of CAD development in cases of type 2 diabetes. Diagnosis of hyperhomocysteinemia may be important in risk prediction in diabetic patients.

**Key words:** PON-1 activity, diabetes mellitus, microvascular complications, macrovascular complications, atherosclerosis

S 113

## TÜM GEN DİZİ ANALİZİ YAPILAN AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA TESPİT EDİLEN MUTASYON SIKLIKLARI

BÜLENT YAPRAK<sup>1</sup>, SERHAT SEYHAN<sup>2</sup>

1 MALATYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

2 İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**Amaç:** Tekrarlayan karın ağrısı, ateş, eklem ağrısı gibi şikayetlerle başvuran 50 hastaya yapılan MEFV tüm gen dizi analizi sonucunda tespit edilen varyantları analiz etmek, belli nokta mutasyonları bakıldığı zaman atlayabileceğimiz nadir mutasyonları yakalayabilmek ve toplumumuzdaki patojenik, olası patojenik ve klinik önemi bilinmeyen (Variant of uncertain significance) varyantların sıklıklarını belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Ailevi Akdeniz ateşi şüphesi ile başvuran hastalara, MEFV geni tüm gen dizi analizi MiSeq yeni nesil dizi analizi cihazı kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen varyantların sınıflaması ACMG (American College of Medical Genetics) klavuzuna göre yapılmıştır.

**Bulgular:** MEFV geni tüm gen dizi analizi yapılan 50 hastanın 25'inde patojenik, olası patojenik ve klinik önemi bilinmeyen varyant tespit edilmemiştir. 50 hastanın 9 tanesinde heterozigot patojenik, olası patojenik ve VUS varyantlar tespit edilmiştir. 6 hastada hastalıkla kesin ilişkili homozigot patojenik varyantlar tespit edilmiş olup kalan 10 hastada ise birden fazla farklı varyant tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Akdeniz ateşi şüphesi olan hastalardan yapılan MEFV geni tüm gen dizi analizine göre hastaların %50'sinde hastalığı açıklayıcı varyant saptanmamıştır. Kalan %50 sinde tespit edilen varyantların sıklığı toplumumuz veri tabanı için önemli olup hangi varyantların sıklıkla taranması gerektiğini gösterebilir. Çalışmanın daha geniş bir hasta grubuyla yapılması planlanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler :** gen analizi, ailevi akdeniz ateşi

### TOPLUMDA YAŞAYAN YAŞLILARDA MİNİ-COG TESTİNİN DEMANS TARAMASINDAKİ ETKİNLİĞİNİN MMSE, Q-MCI VE MOCA TESTLERİYLE KIYASI: BİR SAHA ÇALIŞMASI

SETENAY DİLARA ÖZDEMİR<sup>1</sup>, DUYGU AYHAN BAŞER<sup>1</sup>,  
MUSTAFA CANKURTARAN<sup>2</sup>, BURCU BALAM YAVUZ<sup>2</sup>, CAFER BALCI<sup>2</sup>

1 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI, ANKARA  
2 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI GERİATRİ BİLİM DALI,  
ANKARA

**Amaç:** Demans, tanısı zor ve geç konan bir hastalık olduğundan, kişinin yaşam kalitesi düşmekte, bakım verenlerin iş yükü ve bakım maliyeti artmaktadır. Bu sebeple hastalığı erken tanımak önemlidir. Tanı ve tarama için kullanılan bilişsel fonksiyon değerlendirme testlerine alternatif olarak sunulan kısa ve etkin test Mini-Cog olup, Mini-Cog'un tanı koymadaki başarısının diğer kognitif fonksiyon tarama testleriyle korelasyonunun incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız; 01.09.2017-12.10.2018 tarihleri arasında 4 ASM'de 65 yaş üstü hastalar üzerinde yapıldı. Çalışmaya toplam 115 hasta katıldı, 51 hasta çalışmayı tamamladı.

2 aşamalı yürütülen çalışmada hastalara, önce buldukları ASM'de sosyodemografik özellik ve genel tıbbi durum sorgular bir anket ve Mini-Cog testi uygulandı. Mini-Cog testinden tam puan alamayanlara ileri kognitif test yapılırken, tam puan alanlar çalışma dışında tutuldu. Sonrasında Mini-Cog testinden tam puan alamayanlara, kognitif fonksiyonu değerlendirmek için MMSE, MoCA ve QMCI-TR testleri ile gerekli rutin tetkikler yapıldı. Yapılan bu kognitif değerlendirme sonucunda DSM-V tanı kriterlerine göre demans tanısı konuldu.

Kategorik veriler frekanslarla belirtilirken, aralarındaki ilişkinin anlamlılık düzeyi ki-kare testiyle ölçüldü. Sayısal verilerin gruplar arasında karşılaştırılması için normal dağılımlar için t-testi, normal dağılmayanlar için Mann Whitney U testi uygulandı. Sayısal değişkenlerin birbirleriyle ilişkisinin incelenmesi için normal dağılım durumuna göre Pearson veya Spearman korelasyon analizi uygulandı.

**Bulgular:** Uygulanan kognitif test sonuçlarına göre Mini-Cog ( $p=0,131$ ), MoCA ( $p=0,539$ ) ve MMSE ( $p=0,097$ ) total puanının demanslı hastalar ile normal hastalar arasındaki farkı, istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. QMCI-TR total puanının demanslı hastalar ve normal hastalar arasındaki farkı ise istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,027$ ). Mini-Cog puanına göre kognitif bozukluk kabul edilen grupta, normal kabul edilen grup arasında QMCI-TR ve MoCA toplam puanları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ( $p<0,001$ ), MMSE toplam puanıyla aynı anlamlılık saptanmadı ( $p=0,058$ ). Mini-Cog'un demans tanısı koymadaki etkinliğinin diğer sık kullanılan bilişsel fonksiyon tarama testleriyle korelasyonu; Mini-Cog toplam puanının QMCI-TR toplam puanıyla zayıf düzeyde ( $p<0,001$ ), MoCA toplam puanıyla orta düzeyde ( $p<0,001$ ) ve MMSE toplam puanıyla zayıf düzeyde ( $p=0,002$ ) saptandı.

**Sonuç:** Demans tanısı alması gereken toplam hasta sayısından çok daha az sayıda demans hastasının olması, tanı alan hastaların da orta-ileri evre demans olması, taramaların önemini artırmaktadır. Mini-Cog testinin sık ve kolay tekrarlanabilir olması tarama testi olarak uygulanabilirliğini göstermektedir. Mini-Cog etkinliğini göstermek üzere tasarlanan bu çalışmada elde edilen anlamlı/anlamsız tüm istatistiksel sonuçların desteklenmesi ve Mini-Cog'un erken demans tanısı koymadaki önemini vurgulanması için daha büyük ölçekli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 115

## TIP FAKÜLTESİ DÖNEM 3 ÖĞRENCİLERİNİN İZOLASYON ÖNLEM YÖNTEMLERİ KONUSUNDA BİLGİ DÜZEYLERİ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DUYGU AYHAN BAŞER, HİLAL AKSOY,  
ÖZGE MIHÇI, MUSTAFA CANKURTARAN

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI, ANKARA

**Amaç:** Preklinik dönemde izolasyon kontrol önlemlerinin (İKÖ) anlatılması ve bu konuya önem verilmesi doktor adaylarının riskli meslek hayatları boyunca kendilerini ve hastalarını korumalarını sağlayacaktır. Bu araştırmadaki amacımız son preklinik dönem olan Tıp Fakültesi Dönem 3 öğrencilerinin İKÖ hakkındaki bilgi durumlarını değerlendirmektir.

**Materyal-Metod:** Tanımlayıcı nitelikteki araştırmada Tıp Fakültesi Dönem 3 öğrencilerinden çalışmaya katılmak isteyen 276 kişiye Ekim 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında yüz yüze görüşme yöntemi ile öğrencilerin genel bilgilerini ve İKÖ konusunda bilgi durumlarını değerlendiren sorulardan oluşan anket, kampüs ortamında uygulandı.

**Bulgular:** Öğrencilerin %49,3'ü kadın; %50,7 erkekti. Öğrencilerin %39,1'i kendi; %81,4'ünün ise birinci derece yakınları hastanede yatmıştı. Öğrencilerin %30,3'ü hastane ziyaretleri sırasında izolasyon önlem işaretlerine rastladığını; %12,9'u bu ziyaretlerde İKÖ hakkında bilgilendirme yapıldığını; %27'si tıp fakültesi eğitiminde İKÖ ile ilgili eğitim aldığını belirtti.

İKÖ hakkında hastanede bilgilendirilen (p:0,045) ve el hijyeni ve İKÖ ile ilgili eğitim alan (p:0,025) öğrencilerin el hijyenine dair bilgi ve uygulamalarını diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı sıklıkta doğru bildiği belirlendi.

Hastanede yatma öyküsü bulunan (p:0,014), İKÖ hakkında hastanede bilgilendirilen (p:0,017) ve el hijyeni ve İKÖ ile ilgili eğitim alan (p:0,000) öğrencilerin İKÖ'ye dair bilgi ve uygulamaları diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı sıklıkta doğru bildiği belirlendi.

**Sonuç:** Bilgi ve tutumun davranış haline dönüşebilmesi için enfeksiyon kontrolünde başlıca yere sahip olan konularla ilgili eğitimlere mümkün olduğunca erken başlanmalı ve belirli aralıklarla eğitimler yenilenmelidir. Bu konuda rol model olması gereken ve mesleki olarak kendini de koruması gereken hekimlerin preklinik dönemde bu eğitimleri almaları çok önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** izolasyon önlemi, enfeksiyon kontrolü, eğitim

S 116

## METABOLİK SENDROM OLGULARINDA SERUM GAMA GLUTAMİL TRANSFERAZ DÜZEYİNİN İNSÜLİN DİRENCİ VE METABOLİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

BAHATTİN GÖKDEMİR<sup>1</sup>, FATMA ÖZGE KAYHAN KOÇAK, GÜLTEN SOP<sup>2</sup>

<sup>1</sup> EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, GERİATRİ BİLİM DALI  
<sup>2</sup> İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

### ÖZET

**Giriş:** MS (Metabolik sendrom), sendromX ve insülin rezistans sendromu olarak da bilinen, kardiyovasküler hastalık riskinin artışıyla ilişkili bir grup metabolik bozukluk topluluğudur. Bu metabolik bozukluklar; glikoz intoleransı (Tip2diyabet, bozulmuş glikoz toleransı veya bozulmuş açlık glisemisi), insülin direnci, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyondur. Son 20 yılda, dünya genelinde, obezite ve diyabet prevalansındaki artışla yakından ilişkili olarak, metabolik sendromlu hasta sayısında ciddi artış gözlenmiştir. Gama Glutamil Transferaz (GGT), birçok hücrenin dış yüzeyinde yer alır ve hücre içi antioksidan koruyucu mekanizmaların önemli bir ögesi olan glutatyonun hücre içine alınmasına aracılık eder. Oksidatif stres belirteci olan serum GGT düzeyinin insülin direnci ile metabolik sendrom parametreleri arasında ilişki olduğu ve artmış serum GGT aktivitesinin metabolik sendromda bir risk faktörü olabileceği ortaya konmuştur.

Bu çalışma, diyabeti olmayan metabolik sendromlu olgularda serum GGT düzeyinin metabolik sendromun parametreleri olan; bel çevresi, açlık plazma Glukozu, Trigliserid, HDL-Kolesterol ve HOMA-IR testine göre ölçülen insülin direnci ile olan ilişkisini incelemek amacı ile düzenlenmiştir.

**Materyal ve Metod:** Çalışma Aralık 2008-Mart 2009 tarihleri arasında İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 50'si kadın, 40'ı erkek toplam 90 kişi üzerinde (60'ı MS'li,30'u sağlıklı gönüllü) yapılmıştır. Araştırma grubundaki bireylerin tümüne çalışmanın amaçları anlatılıp, katılmak isteyenlerin sözlü onayları alındı.Çalışma kapsamındaki olgularda yaş ve cinsiyet uyumu olmasına dikkat edildi.

Olgular; sağlıklı kontrol (14Erkek,16Kadın), yağlı karaciğer hastalığı olmayan MS'li olgular (Grup1: 12Erkek, 22Kadın) ve yağlı karaciğer hastalığı olan MS'li olgular (Grup2: 14Erkek, 12Kadın) olmak üzere 3 grupta toplanmıştır.

Kardiyovasküler, hepatik, renal ve tiroid hastalığı, alkol kullanım öyküsü, gebelik, akut hastalık, immünosupresif tedavi ve serebrovasküler olay öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan olguların karaciğer enzim (ALT, AST, ALP, GGT) düzeyleri normal referans aralığında iken yapılmıştır. Veriler SPSS 16.0 (Statistical PackageforSocialScience) programı ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Değerler ortalama değer ± standart sapma (Alt değer-Üst değer) olarak verildi. Gruplar arasındaki değerlerin karşılaştırılmasında Student's t-test,kategorik değişkenlerin için Ki Kare testi, korelasyon sabiti olarak Spearman's korelasyon sabiti kullanıldı ve p<0,05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:**Tüm olguların yaş ortalaması 51,6±10 (25-69) olup olguların % 55,6'sı kadınlardan oluşmaktaydı. Yaş ve cinsiyete göre gruplar arasında anlamlı fark yokken, metabolik sendromlu olguların ortalama bel çevresi, vücut kütle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık plazma glukozu, trigliserid, HDL-Kolesterol ve HOMA-IR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (p<0.05). Metabolik sendromlu olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum GGT düzeyinin kan basıncı, bel çevresi, vücut kütle indeksi, açlık plazma glukozu, trigliserid ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde, HDL-Kolesterol ile negatif yönde anlamlı düzeyde ilişkili saptandı (p<0.05).



# SÖZEL BİLDİRİLER

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonucunda; serum GGT enzim düzeyinin insülin direnci ve metabolik sendrom parametreleri ile yakın ilişkili olduğu, metabolik sendrom gelişme olasılığının belirleyicisi olabileceği, basit ve ucuz bir laboratuvar testi olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar sözcük:** Metabolik Sendrom, GGT, İnsülin Direnci

**Giriş ve Amaç:** Metabolik sendrom (MS); sendrom X ve insülin rezistans sendromu olarak da bilinen, kardiyovasküler hastalık riskinin artışıyla ilişkili bir grup metabolik bozukluk topluluğudur. Bu metabolik bozukluklar; glukoz intoleransı (tip 2 DM, bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glisemisi), insülin direnci, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyondur (1).

Son 20 yılda, dünya genelinde, obezite ve diyabet prevalansındaki artışla yakından ilişkili olarak, MS'li hasta sayısında ciddi artış gözlenmiştir (2).

Tüm dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmeye başlayan bu konu ile ilgili olarak, 1998'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), diyabet, bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glisemisi veya insülin direnci ile beraber, hipertansiyon, dislipidemi (hipertrigliseridemi ve/veya düşük HDL), obezite veya mikroalbuminüriden en az 2'sinin bulunmasını MS olarak tanımlamıştır (3). 2001'deki 3. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Panelinde (NCEP-ATP III), açlık kan şekeri yüksekliği, abdominal obezite, hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü ve hipertansiyondan en az üçünün beraber bulunması MS olarak kabul edilmiştir (4). Uluslararası Diyabet Cemiyeti (IDF), 2005'te santral obeziteyi, MS patogenezindeki önemine dikkat çekerek, tanımlamanın merkezine almıştır (1).

Gama Glutamil Transferaz (GGT), birçok hücrenin dış yüzeyinde yer alır ve hücre içi antioksidan koruyucu mekanizmaların önemli bir ögesi olan glutatyonun hücre içine alınmasına aracılık eder. Serum GGT karaciğer disfonksiyonu ve alkol kullanımı göstergesi olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır (5). GGT aktivitesinin, alkol alımı ve karaciğer hastalığından bağımsız olarak, morbidite ve mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır (6-8). Serum GGT düzeyi artışının obezite, hipertansiyon, kan yağlarının yüksekliği gibi bir çok kalp damar hastalığı risk faktörü ile ilişkisi ortaya konulmuştur (5,6). Ayrıca serum GGT düzeyinin insülin direnci ile metabolik sendrom parametreleri arasında ilişkili olduğu ve artmış serum GGT aktivitesinin metabolik sendromda bir risk faktörü olabileceği ortaya konmuştur(9-11)

Biz çalışmamızda diyabeti olmayan metabolik sendromlu olgularda hala araştırmaları devam eden ve yeni tespit edilen risk faktörlerinden serum GGT düzeyinin insülin direnci ve metabolik sendrom parametreleri ile olan ilişkisini inceledik.

**Materyal ve Metod:** Çalışma; İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran toplam 90 kişi üzerinde yapıldı. Araştırma grubundaki bireylerin tümüne çalışmanın amaçları anlatılıp, katılmak isteyenlerin sözlü onayları alındı. Çalışma kapsamındaki olgularda yaş ve cinsiyet uyumu olmasına dikkat edildi. Tüm olgular 3 grupta toplandı:

Kontrol grubu; sağlıklı 30 gönüllü (14Erkek,16Kadın),

Diyabeti bulunmayan ve İDF 2005 kriterlerine göre MS tanısı alan 60 olgu da kendi içinde iki gruba ayrıldı:

Grup 1: Yağlı Karaciğer Hastalığı(YKH) saptanmayan MS olguları (12Erkek, 22 Kadın),

Grup 2: Yağlı Karaciğer Hastalığı(YKH) saptanan MS olguları (14Erkek,12Kadın)

Kardiyovasküler hastalık (kontROLSÜZ veya semptomatik aritmi, kararsız anjina, hasta sinüs sendromu, ikinci veya üçüncü derece kalp bloğu, konjestif kalp yetmezliği, bradikardi ve miyokard infarktüsü veya inme), kronik hava yolu hastalığı, hepatik ve renal hastalık, alkol kullanım öyküsü (kadınlarda>20 gr/gün, erkeklerde>30gr/gün) olanlar, gebelik, herhangi bir akut hastalık, metabolizma veya immünite üzerinde etkisi olduğu bilinen durumlar, hipertiroidi, hipotroidi, immünosupresif tedavi ve son 1 ay içinde hormon replasman tedavisine başlanması veya tedavinin

# SÖZEL BİLDİRİLER

kesilmesi, serebrovasküler olay ve kladikasyon hikayesi bulunanlar, karotis ya da ekstremitte arterlerine ait vasküler cerrahi ve anjioplasti öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı.

Antropometrik ölçümler oda giysileri ile, açken ve ayakta standart ölçüm aletleri kullanılarak ölçüldü. Bel çevresi hasta ayakta iken, spina iliaca anterior superior ve alt kosta arasından geçen düzlemde belin en dar yerinden ve hafif ekspiryum yaptırılarak ölçüldü. Vücut kütle indeksi (VKİ), Quetlet indeksi kullanılarak hastaların kilosunun boylarının karesine bölünmesi ile (ağırlık/boy<sup>2</sup>-kg/m<sup>2</sup>) hesaplandı (12).

Kan basıncı en az 10 dakikalık istirahat sonrası ve oturur pozisyonda, iki koldan uygun civalı tansiyon aleti ölçüldü. İki ölçüm arasında en az 3 dakika olacak şekilde sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları alındı.

Olguların tümünde AST, ALT, ALP, bilirubin değerleri normaldi, viral ve otoimmün hepatit markırları negatifti. Olgularda hepatik-pankreatik-biliyer patoloji olmadığı anamnez ve fizik muayene yanında, laboratuvar ve ultrasonografik inceleme ile doğrulandı.

Biyokimya parametreleri için on iki saat gece açlığını takiben sabah 9<sup>oo</sup> ve 11<sup>oo</sup> saatleri arasında, Olympus 2700 cihazıyla spektrofotometrik olarak ölçüldü (Glukoz, Total Kolestreol, HDL-Kolesterol, Trigliserid, LDL-Kolesterol, AST, ALT, ALP, GGT, üre, kreatinin,). İnsülin DRG Diagnostics (DRG Instruments GmbH, Germany) ELISA kitleleri ile ölçüldü. Mor kapaklı CBC tüpü ile yapılan hemogram ölçümü santrifüj edilmeden hemen Gen-S kan sayım cihazında çalışıldı. İnsülin direnci homeostatik modelden (HOMA) yararlanılarak hesaplandı (13,14).

Ultrasonografi ile karaciğerde; üniform ekojenite artışı ve portal venlerin kenarlarındaki glisson kapsülüne ait ekojen görünümün kaybolması yağlı karaciğer hastalığı olarak kabul edildi.

Veriler SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Science) programı ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Değerler ortalama değer  $\pm$  standart sapma (Alt değer-Üst değer) olarak verildi. Gruplar arasındaki değerlerin karşılaştırılmasında Student's t-test, kategorik değişkenlerin analizinde Ki Kare testi kullanıldı. Çoklu grupların değerlerinin analizinde Annova testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman's korelasyon testi kullanıldı.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Tüm olguların ortalama yaşı  $51,6 \pm 10$  (25-69) idi. Olguların 50'si (% 55,6) kadın; 40'ı (% 44,4) erkekti. Olguların 60'ı metabolik sendromlu, 30'u sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktaydı.

IDF'ye göre MS olgularının 26'sı (%43,3) 3 tane, 23'ü (%38,3) 4 tane ve 11'i (%18,3) 5 tane metabolik sendrom tanı kriterini taşıymaktaydı.

IDF'nin MS kriterlerine göre çalışmaya aldığımız olgular; Dünya Sağlık Örgütünü esas aldığımızda 43 olgu (%71,66), Ulusal Kolesterol Eğitim Programını esas aldığımızda 40 olgu (% 66,66) metabolik sendrom tanısı almaktaydı.

Grupların yaş ortalamaları ve cinsiyete göre dağılımları istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 1).

Grup 1 ve Grup 2 olguların ortalama bel çevreleri (BÇÖ), vücut kütle indeksleri (VKİ), vücut kiloları ile sistolik ve diyastolik arteriyel basınçları (SAB ve DAB) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (Tablo 1 ve 2) ( $p < 0.05$ ).

Grup 2 olguların ortalama bel çevreleri, vücut kütle indeksleri ve vücut kiloları, Grup1 olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken ( $p < 0.05$ ), sistolik ve diyastolik arteriyel basınçları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 2 ve 3).

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 1.** Grupların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

		Kontrol Grup 1	Metabolik Sendromlu Olgular		p
			Grup 2		
Cinsiyet	Kadın	16 (%17,7)	22 (%24,4)	12 (%13,3)	>0,05
	Erkek	14 (%15,5)	12 (%13,3)	14 (%15,5)	
Toplam	90 (%100)	30 (%33,3)	34(%37,7)	26 (%28,8)	
Yaş		49,93 ± 9,67	51,94 ± 9,32	53,11 ± 11,51	>0,05

**Tablo 2.** Grupların demografik özellikleri

	Kontrol (n=30)	Metabolik Sendromlu Olgular	
		Grup 1 (n=34)	Grup 2 (n=26)
BÇÖ (cm)	76.9 ± 7.1	103 ± 10,1	110,5 ± 9,9
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	22.8 ± 2.5	31,0 ± 4,2	34,2 ± 3,4
Kilo (kg)	64.8 ± 9.1	86,0 ± 18,0	94,1 ± 9,0
SAB (mmHg)	111.6 ± 10.2	132,6 ± 15,2	134,8 ± 9,5
DAB (mmHg)	71.0 ± 7.3	79,7 ± 9,2	83,2 ± 9,4

**Tablo 3.** Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	BÇÖ P değeri	VKİ P değeri	Kilo P değeri	SAB P değeri	DAB P değeri
Kontrol - Grup 1	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Kontrol - Grup 2					
Grup 1 - Grup 2	< 0,05	< 0,05	< 0,05	>0,05	>0,05

Grup 1 olguların ortalama açlık kan şekeri, insülin düzeyi, HOMA-IR ile total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, GGT, ALT, AST, ALP değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.05).

Grup 2 hastaların ortalama açlık kan şekeri, insülin düzeyi, HOMA-IR ile total-kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, GGT, ALT, AST, ALP değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.05) (Tablo 4 ve 5).

**Tablo 4.** Grupların laboratuvar değerleri

	Kontrol (n=30)	Metabolik Sendromlu Olgular		En Az-En Yüksek
		Grup 1 (n=34)	Grup 2 (n=26)	
APG (mg/dl)	88.3 ± 6.4	105.5 ± 10.5	104,6 ± 10,2	73 - 125
İnsülin (uU/ml)	4.7 ± 0.5	8.5 ± 3.3	13 ± 6,6	3,38 - 30,85
HOMA-IR	1.03 ± 0.1	2.2 ± 0.8	3,3 ± 1,9	8,38 - 0,81
Trigliserid (mg/dl)	184.1 ± 32.5	132,6 ± 15,2	206,8 ± 42,1	40 - 379
HDL (mg/dl)	58.6 ± 7.5	46,7 ± 10,4	44,1 ± 6,8	27 - 72
T-Kolesterol (mg/dl)	184.1 ± 32.5	221,7 ± 45,1	223,6 ± 42,1	90 - 319
LDL (mg/dl)	116.8 ± 22.7	134,5 ± 38,2	138 ± 34,2	54 - 213
GGT (U/L)	14,3 ± 4,7	32,6 ± 13,2	44,5 ± 8,3	7 - 55
ALT (U/L)	15.1 ± 6.1	20,9 ± 6,5	29,8 ± 5,54	7 - 38
AST (U/L)	16,7 ± 5	20,3 ± 4,8	23,1 ± 7,1	10 - 37
ALP (U/L)	88,6 ± 17,9	106,2 ± 15,2	111,8 ± 11,6	23 - 120

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 5.** Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol - Grup 1	Kontrol - Grup 2	Grup 1 - Grup 2
APG	<0.05	<0.05	>0.05
Trigliserid			
HDL			
Total-Kolesterol			
LDL			
AST			
ALP			
GGT	<0.05	<0.05	<0.05
ALT			
İnsülin			
HOMA-IR			

Grup 2 ortalama insülin düzeyi, HOMA-IR, GGT ve ALT değerleri Grup 1 olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek iken ( $p<0.05$ ), açlık plazma glukozu, total-kolesterol, LDL, trigliserid, HDL-Kolesterol, AST ve ALP değerleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ), (Tablo 4 ve 5).

Grup 1 ile kontrol grubu karşılaştırıldığında GGT'nin bel çevresi (BÇÖ), vücut kütle indeksi (VKİ), açlık plazma glukozu (APG), trigliserid ve HOMA arasında pozitif yönde, HDL ile negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulundu ( $p <0.05$ ) (Tablo 6 ve 7).

Aynı şekilde; Grup 2 ile kontrol grubu karşılaştırıldığında GGT'nin bel çevresi (BÇÖ), vücut kütle indeksi (VKİ), açlık plazma glukozu (APG), trigliserid ve HOMA arasında pozitif yönde, HDL ile negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulundu ( $p <0.05$ ) (Tablo 6 ve 8).

Metabolik sendromlu olgular kendi aralarında karşılaştırıldığında; GGT'nin insülin düzeyi, HOMA, bel çevresi (BÇÖ) ve vücut kütle indeksi (VKİ) ile pozitif yönde anlamlı ilişkiyken ( $p<0.05$ ), HDL-Kolesterol, açlık plazma glukozu ve trigliserid ile anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ )

**Tablo 6.** GGT'nin metabolik parametrelerle olan ilişkisi

Kontrol ve Grup 1	GGT	
	r	p
BÇÖ	0,556	<0.05
VKİ	0,597	
APG	0,494	
Trigliserid	0,533	
HDL	- 0,467	
İnsülin düzeyi	0,737	
HOMA	0,747	

# SÖZEL BİLDİRİLER

Kontrol ve Grup 2	GGT	
	r	p
BÇÖ	0,810	<0.05
VKİ	0,885	
APG	0,718	
Trigliserid	0,592	
HDL	-0,724	
İnsülin düzeyi	0,668	
HOMA	0,667	

**Tablo 9.** Grup 1 ve Grup 2 olgular arasında GGT'nin metabolik parametrelerle olan ilişkisi

Grup 1 ve Grup 2	GGT	
	r	p
APG	0,049	>0,05
HDL	-0,209	
Trigliserid	0,090	
BÇÖ	0,159	<0.05
VKİ	0,365	
İnsülin düzeyi	0,461	
HOMA	0,441	

**Tartışma.** Gama glutamil transferaz; çoğu hücrenin dış yüzeyinde lokalize, hücre içi antioksidan savunma mekanizmalarının önemli bir bileşeni olan glutatyonun ekstraselüler katabolizmasından sorumlu ve glutatyonun hücre içine alınmasına aracılık eden bir enzimdir. GGT düzeyinde yükselme, karaciğer hastalığı veya alkol kullanımı göstergesi olarak düşünülmekle beraber; GGT konsantrasyonlarındaki daha küçük boyutlu artışlar, oksidatif stres ile salınımı arttığından hücrestres tetikleyen çeşitli durumlardaki ekspresyon artışı hakkında bilgi verebilir (15,16). Nitekim, çeşitli epidemiyolojik ve prospektif çalışmalarda, GGT aktivitesinin alkol kullanımı ve karaciğer hastalığından bağımsız olarak morbidite ve mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır. GGT ile mortalite ilişkisi, bu çalışmaların çoğunda, GGT'nin normal referans aralıkları içindeki değerlerinde gözlenmiştir.

Wannemathee ve ark. tarafından yapılan prospektif çalışmada, 7613 orta yaşlı erkek olgu 11.5 yıl izlenmiştir. Normal sınırlar içindeki GGT değerleri, genel mortalite ile kuvvetle ilişkili bulunmuştur ve bu ilişki çoğunlukla en yüksek GGT dağılımı olan alt grupta ( $\geq 24$  U/L) iskemik kalp hastalığından ölümlerin önemli derecede artışına bağlanmıştır. Serum GGT; önceden var olan iskemik kalp hastalığı, diyabet, sistolik ve diyastolik kan basıncı, kan glikozu, HDL kolesterol, kalp hızı, antihipertansif tedavi ile pozitif ilişkili; fizik aktivite ve akciğer fonksiyonu ile negatif ilişkili bulunmuştur. Değişkenler ayarlandıktan sonra GGT'nin hala iskemik kalp hastalığı ve tüm sebeplerden dolayı mortalite artışı ile önemli derecede ilişkili olduğu görülmüştür. Ateroskleroz ile ilişkili hastalıklar ile GGT'nin yakın ilişkisi vurgulanmıştır (17).

Aterosklerotik hastalıklar ile GGT bağlantısı daha sonra yapılan çalışmalar ile detaylı değerlendirilmiştir. Emdin ve ark., anjiyografik olarak koroner arter hastalığı olduğu doğrulanmış 469 hastayı 6 yıl izleyerek yaptıkları prospektif çalışmada; diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörleri (yaş, sigara, serum kolesterol, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, VKİ, DM) veya eşlik eden faktörler (serum alanin aminotransferaz, alkol kullanımı) düzeltildikten sonra, kardiyak mortalite ve nonfatal enfarktüs için serum GGT aktivitesinin prognostik değerini doğrulamışlardır. Aynı çalışmada, GGT'nin önemi; özellikle, çok damar hastalığı ve geçirilmiş myokard enfarktüsü hikayesi olan, plak komplikasyonlarına eğilimli hasta grubunda daha belirgin bulunmuştur (18).

Rutman E ve ark. tarafından Avusturya'da yapılan VHM&PP çalışması, GGT ile kardiyovasküler mortalite ilişkisinin incelendiği, şu ana kadar yapılan en büyük prospektif epidemiyolojik çalışmadır. Çoğunluğu 25-54 yaşlarındaki top-

# SÖZEL BİLDİRİLER

lam 163944 kadın ve erkek, 17 yıl boyunca izlenmiştir. Bu çalışmada, hem kadın, hem erkek kohortunda, GGT'nin kardiyovasküler mortalite ile önemli derecede bağımsız ilişkili olduğu ve de doz cevap ilişkisi gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, GGT'nin prognostik öneminin 60 yaşın altındakilerde daha kuvvetli olduğu görülmüştür (19).

Çeşitli populasyon çalışmalarında, serum GGT konsantrasyonları ile birçok kardiyovasküler risk faktörü arasında kuvvetli ilişki olduğu ve serum GGT değerlerinin kardiyovasküler hastalıkların, diyabet ve hipertansiyonun gelişimini öngördüğü gösterilmiştir (20-27).

Onat ve ark.'nın TEKHARF çalışması bünyesindeki araştırmalarında, GGT'nin; kardiyovasküler risk faktörleri, metabolik sendrom ve koroner kalp hastalığı ile olan ilişkisi incelenmiştir. Yetişkin Türk toplumunda serum GGT aktivitesinin topluma dayalı olarak ilk kez incelendiği bu çalışmada, GGT'nin metabolik sendrom ve belirleyicileri ile çok yakın ilişki içinde olduğu doğrulanmıştır. GGT'nin koroner kalp hastalığı olasılığının belirteci olarak da değer taşıdığı; aktivitedeki ılımlı artışı, olasılıkta anlamlı yükselmeyi yansıttığı sonucuna varılmıştır. Koroner kalp hastalığı olasılığı için en uygun sınır değer erkekte 50 U/L, kadında 35 U/L olarak bildirilmiştir.

Rantala AO ve ark.'nın yaptığı çalışmada, metabolik sendrom bileşenleri ile GGT arasında önemli ilişki tespit edilmiştir. Yüksek serum GGT seviyelerinin, her zaman fazla alkol tüketiminin etkilerini yansıtmayacağı, metabolik sendrom varlığı ve izleyen zaman içindeki kötü sonuçlarının göstergesi olabileceği sonucuna varılmıştır (28).

Çok merkezli, ileriye dönük epidemiyolojik bir çalışmada (CARDIA), 17-35 yaşlarındaki 5115 siyah ve beyaz kadın ve erkek populasyonu incelenmiştir. Normal sınırlar içindeki GGT'nin diyabet ve hipertansiyon ile ilişkili olduğu görülmüş, bu ilişkide diyabet ve hipertansiyon riski olarak oksidatif stresin rolü olabileceği bildirilmiştir. GGT'nin oksidatif stres ile ilişkili erken ve sensitif bir enzim olduğu sonucuna varılmıştır.

Nakanishi N ve ark.'nın orta yaşlı Japon erkeklerinden oluşan bir grupta yaptıkları çalışmada, 7 yıllık takip süresi sonunda, serum GGT düzeylerindeki artış ile IFG veya tip 2 diyabet gelişme riski arasında doz bağımlı ilişki olduğu görülmüştür. Özellikle obez erkeklerde bu ilişkinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (29).

Perry ve ark.'nın, uzun süreli takiplerin yapıldığı prospektif kohort çalışmasında, yüksek serum GGT seviyesi ile NIDDM riski arasında kuvvetli dereceli ve bağımsız bir ilişki saptanmıştır. GGT'nin normal olarak değerlendirildiği seviyelerde NIDDM riski belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Serum GGT düzeyinin, hepatik insülin direncine bağlanabilecek viseral ve hepatik yağlanmanın güvenli ve basit bir göstergesi olabileceği, GGT'nin NIDDM ve kardiyovasküler hastalığıdaki risk faktörlerine eklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (21).

Lee DH ve ark.'nın yaptığı 4 yıllık takip çalışmasında, normal fizyolojik sınırlar içindeki GGT konsantrasyonlarındaki artışın, diyabet gelişimi için erken ve duyarlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir (15).

Yakoyama ve ark.; GGT düzeyleri ile aminotransferazları içeren çeşitli karaciğer fonksiyon testleri arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Bunların dışında, GGT konsantrasyonları ile BKİ, trigliserid, total kolesterol, ürik asit ve insülin direnci arasında da pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, insülin direncini içeren birçok faktörün, serum GGT seviyesini etkileyebileceği vurgulanmıştır (30).

Görülmektedir ki oksidatif stres ile indüklenen GGT artışı, normal sınırlar içinde bile olsa; diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskine işaret etmektedir. Serum GGT değerleri iskemik kalp hastalığı mevcudiyetinde prognostik bilgi sağlamakta, hatta mortaliteyi öngörebilmektedir. Metabolik sendrom ve diyabet varlığında yüksek GGT değerleri; hepatik insülin direnci veya hepatik yağlanma ile ilişkilendirilmiş olsa da (31-34) insülin direnci ve GGT artışı arasındaki mekanizma henüz açıklığa kavuşmamıştır.

Yapılan bir çalışmada normal, prediyabet (IGT ve IFG) ve diyabet gruplarından oluşan populasyonda serum ALT, AST ve GGT ortalama değerlerinin dağılımı incelenmiştir. Bu çalışmada IFG ve IGT ayrı ayrı değerlendirilmemekle beraber, kontrolden diyabete doğru GGT ortalamalarının arttığı görülmüştür. Tip 2 diyabetle GGT arasında kuvvetli pozitif ilişki saptanmış ve bu, insülin direnci ve ona bağlı steatohepatitis ile ilişkilendirilmiştir. Serum GGT'nin in-

# SÖZEL BİLDİRİLER

sülin direnci için belirleyici bir faktör olabileceği bildirilmiştir. Bu bulgular ışığında GGT'nin glukometabolik anormallikleri yansıtan, diyabet ve metabolik sendrom gelişimini öngörebilecek bir parametre olduğu düşünülebilir. Nitekim hala devam eden bir kohort çalışmasında; başlangıçta metabolik sendrom ve tip 2 diyabet tanısı olmayan, herhangi bir kardiyovasküler hastalık hikayesi bulunmayan, serum ALT seviyeleri üst sınırın 3 katını aşmayan, hepatit tedavisi görmeyen orta yaşlı olgu grubu, 7 yıl boyunca izlenmiştir. Bu çalışmada etkileyen parametreler düzeltildikten sonra, GGT seviyeleri ile tip 2 diyabet ve metabolik sendrom riski arasında önemli sabit bir ilişki tespit edilmiştir. GGT'nin metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gelişimini öngören önemli bir parametre olabileceği sonucuna varılmıştır [35].

Oksidatif stres; GGT-insülin direnci ilişkisini ve GGT'nin kardiyovasküler hastalık ve diyabet gelişimini öngörücü özelliğini açıklayabilecek olası bir mekanizmadır. Oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde ve diyabet oluşumunda rolü olduğu bilinmektedir [36]. GGT, birçok hücrede intrasellüler glutatyonun seviyesini sürdürmede görevli temel enzimdir [37,38]. Glutatyon prekürsörlerinin hücre içine transferini arttırarak antioksidan glutatyonun hücre içi sentezini arttıran GGT'nin aktivitesi ve serum seviyesi, oksidatif strese karşı koruyucu olarak artıyor olabilir.

Subklinik inflamasyon; GGT-insülin direnci ilişkisini aydınlayabilecek diğer bir mekanizma olarak ele alınabilir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkta olduğu gibi inflamasyon, metabolik sendrom gelişiminin tüm aşamalarında etkilidir [39].

Son zamanlarda serum GGT düzeyleri ile C reaktif protein arasında bir ilişki olduğuna işaret edilmiştir [40]. Bazalde normal aralıktaki serum GGT konsantrasyonlarının, inflamatuvar bir markır olan CRP seviyeleri ile 15 yaşından sonra ölçülebilen oksidatif hasar ürünü F2-izoprostanların değerini tahmin ettiği bildirilmiştir [41]. Yine Ma SW ve ark. tarafından yapılan çalışmada, subklinik inflamasyon göstergesi ve kardiyovasküler hastalık öngörücüsü hsCRP ile oksidatif stres belirteçlerinden biri olan allantoin arasında direkt ilişki olduğu görülmüştür. Sağlıklı bireylerdeki bu ilginç sonuca dayanarak oksidatif stres ve subklinik inflamasyon arasındaki bağlantıya dikkat çekilmiştir [42]. Gelecekte yapılacak çalışmalar; serum GGT seviyelerinin, düşük dereceli kronik inflamasyonun belirlenmesinde nasıl bir rolü olduğunu daha iyi açıklayacaktır.

Kim DJ ve ark.'nın; yaşları 14-90 arasında değişen 29959 kişi arasında yaptıkları bir çalışmada, normal referans sınırları içerisindeki serum GGT konsantrasyonlarının diyabet varlığı ve kardiyovasküler risk faktörleri ile yakın ilişkili olduğu ve bu ilişkinin ultrasonografik olarak tespit edilen yağlı karaciğer değişikliğinden bağımsız olduğu ve GGT düzeyi arttıkça diyabet, IFG, hipertansiyon, obezite, dislipidemi ve metabolik sendrom sıklığının arttığı sonucuna varmışlardır (Kim DJ, Noh NJ, Cho NH, Leet BW, et al. Serum  $\gamma$  glutamyltransferase within it's normal concentration range is related to the presence of diabetes and cardiovascular risk factors. Diabetes UK Diabetic Medicine 2005; 22: 1134-1140)[43].

Bizim çalışmamızda; Yağlı Karaciğer Hastalığı (YKH) olmayan metabolik sendromlu olgular (Grup 1) ile yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olan metabolik sendromlu olguların (Grup 2) sistolik ve diyastolik kan basınçları, bel çevresi, vücut kütle indeksi, açlık plazma glukozu, trigliserid, HDL-Kolesterol, HOMA-IR değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksekti ( $p < 0.05$ ). Yine; her iki metabolik sendromlu olgular (Grup 1 ve Grup 2) kontrol grubuna göre ayrı ayrı karşılaştırıldığında GGT düzeyinin metabolik sendrom parametrelerinden kan basıncı, bel çevresi, vücut kütle indeksi, açlık plazma glukozu, trigliserid ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde, HDL-Kolesterol ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulundu ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Son çalışmalar GGT'nin metabolik sendrom ve tip 2 DM gelişiminde risk faktörü olduğu (9-11), insülin direncinin metabolik sendrom, NAYKH (Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı), tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların patojenezinde önemi rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu çalışmalar içinde yükselmiş GGT düzeylerinin metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gelişimini öngören önemli bir marker olabileceğini göstermiştir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

## KAYNAKLAR

1. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathologie Biologie*, 2006;54:375-386.
2. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and social implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001;414:782-87.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 1998;15:539-553.
4. 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;285:2486-97.
5. Whitfield BJ. Gamma Glutamyl Transferase. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2001; 38(4): 263-355
6. Onat A, Sarı İ, Hergena G, Türkmen S, Uzunlar B, Uyarel H, ve ark. Türk Eriskinlerinde Kalp-Damar Risk Faktörü Olarak Gama Glutamiltransferaz: Metabolik Sendrom ve Öğelerinin Güçlü Bir Belirteci, Koroner Hastalık İçin Bir Gösterge. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2004; 32: 1-9
7. Brennar H, Rothenbacher D, Arndt V, Schuberth S, Fraisse E, Fliedner MT. Distribution, determinants and prognostic value of  $\gamma$ -glutamyltransferase for all-cause mortality in a cohort of construction workers from southern Germany. *Preventive Medicine* 1997; 26: 305-310
8. Karlson BW, Wiklund O, Hallgren P, Sjolín M, Lindqvist J, Herlitz J. Ten-year mortality amongst patients with a very small or unconfirmed acute myocardial infarction in relation to clinical history, metabolic screening and signs of myocardial ischemia. *J Intern Med* 2000;247(4): 449-456
9. P. Andre, B. Balkau, S. Vol, M.A. Charles, E. Eschwege,  $\gamma$ -Glutamyltransferase activity and development of the metabolic syndrome (International Diabetes Federation Definition) in middle-aged men and women: Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) cohort, *Diabetes Care* 30 (2007) 2355-2361.
10. P. Andre, B. Balkau, C. Born, M.A. Charles, E. Eschwege, Three-year increase of gamma-glutamyltransferase level and development of type 2 diabetes in middle-aged men and women: the DESIR cohort, *Diabetologia* 49 (2006) 2599-2603.
11. D.H. Lee, M.H. Ha, J.H. Kim, D.C. Christiani, M.D. Gross, M. Steffes, et al., Gamma-glutamyltransferase and diabetes—a 4 year follow-up study, *Diabetologia* 46 (2003) 359-364.
12. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity: application to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1744-1766.
13. Siqueira ACG, Cotrim HP, Rocha R, Carvalho HM, Freitas LAR, Barreto D, Gouveia L, Landeiro L. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: importance of risk factors and histological spectrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005;17:837-841.
14. Bonora E, Kiehl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. *Diabetes*, 1998;47:1643-1649.
15. Lee DH, Ha MH, Kim JH, Christiani DC, Gross MD, et al. Gamma-glutamyltransferase and diabetes, a 4-year follow-up study. *Diabetologia* 2003; 46(3): 359-364
16. Edmin M, Pompella A, Paolicchi A, et al. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: Triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation* 2005; 112: 2078-2080
17. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper G. Gamma-glutamyl transferase: Determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *American Journal of Epidemiology* 1995; 142: 699-708
18. Edmin M, Passino C, Micchelossi C, Titta F, et al. Prognostic value of serum gamma-glutamyl transferase activity after myocardial infarction. *European Heart Journal* 2001; 22:1802-1807
19. Ruttman E, Brandt LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, et al.  $\gamma$ -glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality. *Circulation* 2005; 112: 2130-2137
20. Lee DH, Blomhoff R, Jacobs RD. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radical Research* 2004; 38(6): 535-539
21. Perry JI, Wannamethee SG, Shaper GA. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of



# SÖZEL BİLDİRİLER

- NIDDM. *Diabetes Care*; 21(5): 732-737
22. Lee DH, Jacobs DR, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, Steffes M.  $\gamma$ -glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: The Coronary Artery Risk Development In Young Adults (CARDIA) study. *Clin Chem* 2003; 49: 1358-1366
  23. Miura K, Nakagawa H, Nokamura H, Tabata M, et al. Serum gammaglutamyltransferase level in predicting hypertension among male drinkers. *J Hum Hypertens* 1994; 8(6): 445-449
  24. Nilssen O, Foide OH, Brenn T. The Tromso study: Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 318-326
  25. İkai E, Honda R, Yamada Y. Serum gamma-glutamyl transpeptidase level and blood pressure in nondrinkers: A possible pathogenetic role of fatty liver in obesity-related hypertension. *J Hum Hypertens* 1994; 8: 95-100
  26. Jousilathi P, Vartiainen E, Alho H, et al. Opposite association of carbohydrate deficient transferrin and  $\gamma$ -glutamyltransferase with prevalent coronary heart disease. *Archives of Internal Medicine* 2002; 162(7): 295-301
  27. Yamada Y, İkai E, Tsuritani I, Ishizaki M, Honda R, Ishida M. The relationship between serum gamma-glutamyl transpeptidase levels and hypertension: Common in drinkers and nondrinkers. *Hypertens Res* 1995; 18(4): 295-301
  28. Rantala AO, Lilja M, Kauma H, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesaniemi YA. Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine* 2000; 248: 230-238
  29. Hirokazu Y, Hiroshi H, Sujumu M, Ikuo S. Significant correlation between insulin resistance and serum gamma-glutamyl transpeptidase ([gamma]-GTP) activity in non-drinkers. *Alcoholis: Clinical & Experimental Research* 2002; 26(8): 91-94
  30. Marchesini G, Biizi M, Morselli L, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 2000; 109(2):171
  31. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Olivera AC, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of metabolic syndrome. *Clin Nutr* 1999; 18(6): 353-358
  32. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrel GC. NASH and insulin resistance: insulin hyper secretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373-379
  33. Chen QK, Chen HY, Wang LY, Zeng ZY, Zhou XD. Associated risk factors of fatty liver in the patients with type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* (Article in Chinese) 2004; 12(7): 414-416
  34. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Serum g-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1427-1432
  35. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* , 2003;112:1796-808.
  36. Üstdal M, Özgünen T. Hekimlikte Biyokimya: Hangi Test İstenmeli. Barış Kitabevi 1997; 345
  37. Çev.Ed: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. Lippicotts's Illustrated Reviews: Biyokimya 2.baskı. Champe PC, Harvey RA. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul, 1997
  38. Willa AH, Moore L, Bryer-Ash M. Contemporary Diagnosis of and management of type 2 diabetes. (Çev. Ed: Karpuz H, Handbooks in Health Care Co, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2004
  39. Pompella A, Emdin M, Possino C, Paolicchi A. The significance of serum g-glutamyltransferase in cardiovascular diseases. *Clin Chem Lab Med* 2004, 42(10): 1085-1091
  40. Lee DH, Steffen LM, Jacobs DR. Association between serum g-glutamyltransferase and dietary factors: The Coronary Artery Risk Development In young Adults (CARDIA) study. *Am J Clin Nutr* 2004;79: 600-605
  41. Ma SW, Tomlinson B, Benzie IF. A study of the effect of oral glucose loading on plasma oxidant: antioxidant balance in normal subjects. *Eur J Nutr* 2004; 8: 11<sup>36</sup>. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*;102:42-7, 2000
  42. Kim DJ, Noh NJ, Cho NH, Leet BW, et al. Serum  $\gamma$  glutamyltransferase within it's normal concentration range is related to the presence of diabetes and cardiovascular risk factors. *Diabetes UK Diabetic Medicine* 2005; 22: 1134-1140

S 117

## RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI MEYDANA GELEN ERİTROSİTOZ SIKLIĞININ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

FATMA ÖZGE KAYHAN KOÇAK<sup>1</sup>, MUSA BALI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> EGE ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, GERİATRİ BİLİM DALI  
<sup>2</sup> GAZİ ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, NEFROLOJİ BİLİM DALI

**AMAÇ:** Posttransplant eritrositoz (PTE); başarılı bir renal transplantasyon sonrası hemoglobin düzeyinin 17 gr/dl'nin üzerine veya hematokrit düzeyinin %51'in üstüne çıkması olarak tanımlanmıştır. Renal transplant hastalarının %5-15'inde görülen yaygın bir komplikasyon olmakla birlikte etyolojisi tam olarak bilinmemekte, multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Hayatı tehdit eden sonuçlar doğurabilir ve yüksek riskli olan hastalarda erken müdahale ile tromboembolik olaylar önlenebilir.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olarak dizayn edilen bu çalışmaya, 2000-2014 yılları arasında canlı ya da kadavradan böbrek nakli yapılmış ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji-Transplantasyon polikliniğinde takipli hastalar dahil edilmiştir. Dış merkezde veya yurt dışında opere edilmiş olan hastalar ve 18 yaş altı böbrek nakli yapıp pediatrik nefrolojiden devralınan hastalar da çalışmaya kabul edilmiştir. Hastalara ait veriler GÜTF Nefroloji-Transplantasyon polikliniğindeki hasta dosyalarından ve hastanenin bilgisayar sistemine kayıtlı veriler elde edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 185 hasta eritrositoz varlığına göre iki gruba ayrılmıştır. Çalışmaya alınan 185 hastanın 62 tanesi (%33,5) kadın, 123 tanesi (%66,5) erkek olup Erkek hastaların 39 tanesinde (%31,7) PTE görülürken kadınların 4 tanesinde (%6,5) PTE görülmüştür. erkek hasta grubunda PTE 3 kat daha sık saptanmıştır (p değeri 0). Diastolik ve sistolik kan basıncı arasında anlamlı fark bulunmaz iken ortalama kan basıncı hesaplandığında PTE görülen hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir (p değeri:0,034). 185 Hastanın 133'üne (%71,9) canlı vericiden böbrek nakli yapılmış olup Ki-kare testi ile bakıldığında canlı vericiye sahip hasta grubunda anlamlı olarak eritrositoz daha sık görülmüştür (p değeri:0,018 ). Verilen tedaviler açısından değerlendirildiğinde Gansiklovir tedavisi alan hastalarda daha sık PTE görülmüş olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p değeri:0,039).

**Sonuç:** PTE, hipertansiyon gibi klinik durumlara yol açarak kardiyovasküler riski arttırmakta, yine tedavi edilmediği durumlarda tromboembolik olaylara yol açarak prognozu negatif etkilemektedir. Buradan yola çıkılarak PTE, renal transplantlı hastaların prognozunda için önemli bir parametre sayılmalıdır. Bu nedenle PTE ile ilişkili faktörlerin nefrolojik takip sırasında dikkatle gözlenmesi ve uygun tedavisi göz ardı edilmemesi gerektiği düşünülmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Böbrek nakli, Posttransplant eritrositoz, Risk faktörleri

### 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Posttransplant eritrositoz (PTE) ; başarılı bir renal transplantasyon sonrası hemoglobin düzeyinin 17 gr/dl 'nin üzerine veya hematokrit düzeyinin %51'in üstüne çıkması olarak tanımlanmıştır (1). PTE, renal transplant hastalarının %5-15'inde görülen yaygın bir komplikasyondur (2). Posttransplant eritrositozun nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak eritropoetin'e (EPO) bağlı olan ya da bağlı olmayan mekanizmalardan şüphelenilmekte ve %10-30 olguda tromboembolik olaylar görülmektedir (2) ve bunların %1-2si ölümle sonuçlanmaktadır.

Renal transplantasyon olan hastalarda posttransplant eritrositoz önemli bir komplikasyondur ve hayatı tehdit eden sonuçlar doğurabilir. Yüksek riskli olan hastalar vizitlerde saptanarak bu hastalarda erken müdahale ile tromboembolik olaylar önlenebilir. Çalışmamızda renal transplantasyon olan hastalarda posttransplant eritrositoz için

# SÖZEL BİLDİRİLER

hangi risk faktörlerinin önemli olduğunu, bu risk faktörlerinin değiştirilebilir olup olmadığını ve erken medikal tedavi ile tromboembolik olayların önlenebilirliğini araştırmayı planladık.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif olarak dizayn edilen bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak incelendiği için de mali desteğe ihtiyaç duyulmamıştır.

### 2.1. Hastalar

Çalışmaya 2000-2014 yılları arasında GÜTF Nefroloji-Transplantasyon polikliniğinde takip edilen hastalar dahil edilmiştir. Dış merkezde veya yurt dışında opere edilmiş olan hastalar ve 18 yaş altı böbrek nakli yapıp pediatrik nefrolojiden devralınan hastalar da çalışmaya kabul edilmiştir. Hastaların operasyon sonrası verileri retrospektif olarak tarandığı için bu bilgilere ulaşılamayan, takipten kendi isteği ile çıkan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca halen pediatrik nefroloji takibinde olan 18 yaş altı hastalar ile 2000 yılından önce böbrek nakli yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

### 3.2. Verilerin Toplanması

Hastaların demografik bilgileri ve farmakoterapilerine ait veriler GÜTF Nefroloji-Transplantasyon polikliniğindeki hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Hastalara ait laboratuvar verileri için hastanenin bilgisayar sistemine kayıtlı veriler kullanılmıştır. Hastaların tüm laboratuvar verileri takip edildiği yıllar boyunca bakılmıştır ve eritrositoz varlığında eritrositozun saptandığı andaki laboratuvar verileri girilmiş olup eritrositoz saptanmayan hastalarda en son görülen değerler baz alınmıştır.

### 3.3. Hastaların Gruplandırılması

Böbrek nakli sonrası takibe alınan hastalar ; 2000-2014 yılları arasında bakılan hemogram değerleri göz önüne alınarak eritrositoz varlığına göre 2 gruba ayrılmıştır. Hemoglobin düzeyi 17 gr/dl ve üstü olan veya hematokrit düzeyinin %51'in üstünde olan değerler posttransplant eritrositoz(PTE) kabul edilmiştir. PTE gelişen hastalarda buna neden olacak kronik tıkaçıcı akciğer hastalığı , eritrositoza yol açan herhangi bir kanser türü ya da trombosit ve lökosit sayılarında bir anormallik saptanmamıştır.

### 3.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmadaki verilerin değerlendirilmesi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 20.0 kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin (nicel değişkenler) sunumu için normal dağılıma uyan değişkenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise medyanla birlikte minimum ve maksimum değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenlerin (nitel değişkenler) sunumu için ise frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Chi-Square ( $\chi^2$ ) testi ve gerekli olduğu durumlarda Fisher exact test kullanılmıştır. Parametrik değişkenlerin ikili grup karşılaştırılmasında t-test, nonparametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki grup arasında mortalite analizi için de Kaplan-Meier testi yapılmıştır. Bütün istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi  $p < 0,005$  olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 185 hasta alınmıştır. Ağırlıklı olarak canlıdan nakil yapılan, orta ve genç erkek hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması  $38 \pm 14$  (18-77) olup her iki grupta benzerdi. Takip edilen 185 hastadan 43'ünde (%23,2) PTE saptanmıştır ve PTE görülen 43 hastanın 39'u (%90,7) erkek olup erkek hasta grubunda PTE 3 kat daha sık olduğu görülmüştür ( $p$  değeri 0) ( $p < 0,001$ ). Cinsiyet dışında PTE olan ve PTE olmayan her iki hasta grubunun demografik özellikleri benzer bulunmuştur.

Sigara alışkanlığına bakıldığında arşiv kayıtlarından 185 hastanın 177'sinin bilgisine ulaşılmıştır. PTE görülen 43 hastanın 10'unda (%23,3) sigara öyküsü olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p$  değeri:0,267) ( $p > 0,05$ ).

# SÖZEL BİLDİRİLER

Kronik böbrek yetmezliği nedeni, her iki grupta da en sık glomerulonefrit (%21,1 & %23,3) (GN) ve hipertansiyon (HT) (%13,5 & %25,6) olarak saptanmıştır. PTE varlığına göre kan basıncı ortalamalarını kıyaslandığında anlamlı fark bulunmazken (p değeri:0,057) (p>0,05), ortalama kan basıncı(OKB) hesaplandığında PTE görülmeyen hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p değeri:0,034) (p<0,05).

185 Hastanın 133'üne (%71,9) canlı vericiden böbrek nakli yapılmış olup 37'sinde PTE görülmüştür. Ki-kare testi ile bakıldığında canlı vericiye sahip hasta grubunda anlamlı olarak eritrositöz daha sık görülmüştür (p değeri:0,018) (p<0,05).

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 1** 'da gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

		PTE gelişen (n = 43)	PTE gelişmeyen (n = 142)	P değeri	
Yaş (yıl)		35±15(19-77)	38±13(18-72)	0,916	
Cinsiyet	Kadın(%)	4 (%6,5)	58 (%93,5)	0,000	
	Erkek(%)	39 (%31,7)	84 (%68,3)		
Vücut ağırlığı(kg)		72,6±13,8	70,2±14,7	0,354	
Etyoloji	DM	0 (%0)	6 (%4,2)		
	HT	11 (%25,6)	14 (%9,9)		
	Glomerulonefrit	10 (23,3)	29 (%20,4)		
	Nefrolitiazis	0 (%0)	9 (%6,3)		
	Amiloidoz	3 (%7)	4 (%2,8)		
	Ürolojik sebepler	3 (%7)	12 (%8,5)		
	PKBH	3 (%7)	9 (%6,3)		
	Romatolojik sebepler	0 (%0)	3 (%2,1)		
	Bilinmeyen	8 (%18,6)	41 (%28,9)		
	Soliter böbrek	0 (%0)	5 (%3,5)		
	Opak nefropatisi	0 (%0)	1 (%0,7)		
	Pyelonefrit	2 (%4,7)	6 (%4,2)		
	İlaç toksisitesi	1 (%2,3)	1 (%0,7)		
	Gut nefropatisi	1 (%2,3)	0 (%0)		
	Bilateral kortikal nekroz	0 (%0)	1 (%0,7)		
	Alport sendromu	0 (%0)	1 (%0,7)		
	Atnalı böbrek	1 (%2,3)	0 (%0)		
Sigara kullanımı %		%23,3	%32,1	0,271	
Diastolik/sistolik					
Ortalama kan basıncı (mmHg)		90±12,1	94,8±13	0,034	
Donör tipi	Canlı (%)	37 (%86)	96 (%67,6)	0,018	
	Kadavra (%)	6 (%14)	46 (%32,4)		
Nakil öncesi transfüzyon		12 (%27,9)	44 (%31)	0,700	
Nakil öncesi diyaliz süresi (ay)*		41,3±49,6 (43)	37,2±46,6 (137)	0,504	
Rejeksiyon öyküsü		8 (%18,6)	28 (%19,7)	0,872	
Nakil sonrası eritrositöz görülme süresi					
Nefrektomi öyküsü	Var	Bilateral	0	1	0,463
		Unilateral	1 (%2,3)	11	
	Yok	42 (%97,7)	130		

\*185 hastanın 5'inin nakil öncesi diyaliz tedavi süresi öğrenilememiştir.

Nakil sonrası eritrositöz görülme süresi ortalama 3 yıl (0-11) idi. NKF-K/DOQI, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)' den yararlanılarak bakılan GFH düzeyi ortalama PTE olanlarda 67±22 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> (32-126) iken diğer hasta grubunda 60±28 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> (10-149) olarak hesaplanmıştır. GFH arttıkça PTE görülme sıklığı artmış

# SÖZEL BİLDİRİLER

olup Mann-whitney testi ile bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p değeri:0,026) ( $p < 0,05$ ). Fakat GFH aksine, PTE ile kreatinin artışı arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (p değeri 0,230  $p > 0,05$ ). Diğer laboratuvar değerlerinde, sadece PTE ile Alanin aminotransferaz ve kalsiyum düzeyi arasında anlamlı ilişki görülmüştür (p değeri 0,002, p değeri:0,001,  $p < 0,05$ ). Çalışmaya dahil edilen laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Hastaların laboratuvar değerleri

		PTE gelişen (n = 43)	PTE gelişmeyen (n = 142)	P değeri
GFR ortalaması (ml/dk)		72±21,6	62,5±27,7	0,026
MDRD göre (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	90 ve üstü	6 (%14)	21 (%14,8)	0,081
	89-60	23 (%53,5)	52 (%36,6)	
	59-30	14 (%32,6)	51 (%35,9)	
	29-15	0 (%0)	15 (%10,6)	
	<15	0 (%0)	3 (%2,1)	
Hemoglobin (g/dl)		17,3±0,6	12,8±1,87	0,000
Hematokrit (%)		52,6±1,02	38,8±5,6	0,000
Kreatinin (mg/dl)		1,21±0,39	1,23±0,3	0,230
AST		28,6±21,4	31,1±30,5	0,151
ALT		23,3±10,2	18,4±9,4	0,002
Bilirubin		0,67±0,36	0,65±0,42	0,343
Kalsiyum		9,8±0,71	9,5±0,58	0,001
Fosfor		3,1±0,84	3,2±0,69	0,682

Antihipertansif tedavi, antikoagulan tedavi varlığı ve immünsüpresif ilaç seçimi açısından bakıldığında tedaviler ile PTE arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). (Tablo 3, 4). İlginçtir ki, böbrek naklinden sonra CMV enfeksiyon riski açısından Gansiklovir tedavisi alan hastalarda daha sık PTE görülmüş olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p değeri:0,039) ( $p < 0,05$ ) (şekil 1).

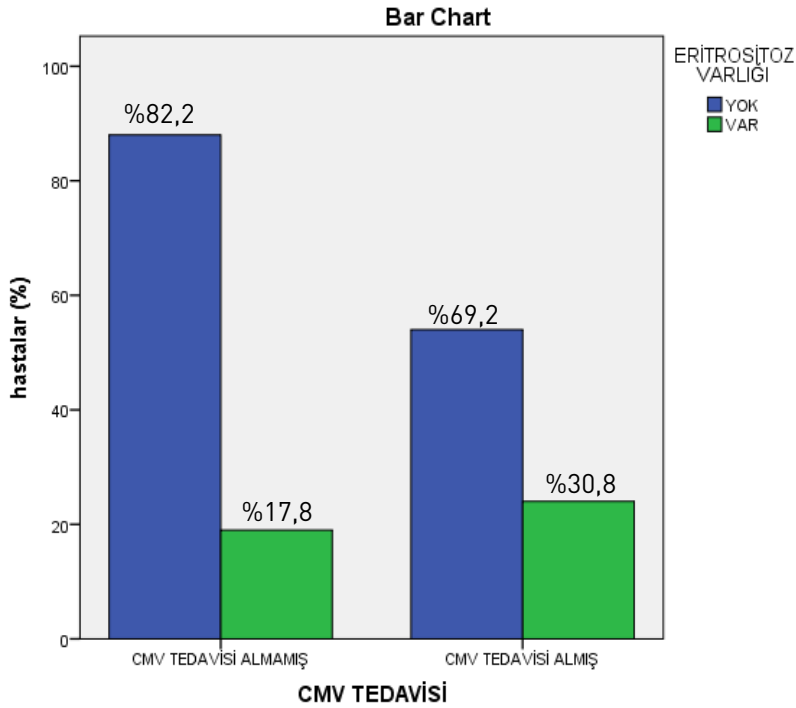
**Tablo 3.** Hastaların kullandığı immünsüpresif tedaviler

	PTE gelişen hastalar (n=43)	PTE gelişmeyen hastalar (n= 142)	Tüm hastalar (n= 185)
Steroid (metilprednizolon)	42(%97,6)	134 (%94,3)	176 (%95,1)
Takrolimus	29 (%67,4)	90 (%63,3)	119 (%64,3)
Siklosporin	7 (%16,2)	38 (%26,7)	45 (%24,3)
Azatiopürin	6 (%13,9)	27 (%19)	33 (%17,8)
Mikofenolik asit türevi	33 (%76,7)	100 (%70,4)	133 (%71,8)
Sirolimus	0 (%0)	1 (%0,7)	1 (%0,54)
Everolimus	1 (%2,32)	6 (%4,2)	7 (%3,7)
Rapamisin	6 (%13,9)	8 (5,6)	15 (%8,1)

**Tablo 4.** Hastalarda antikoagulan tedavi ve eritrositoz nedeniyle başlanan tedavi durumu

	PTE gelişen hastalar (n=43)	PTE gelişmeyen hastalar (n= 142)	P değeri
Tedavi almayan	28 (%60,5)	104 (%73,2)	0,003
Proflaksi	6 (%14)	27 (%19)	
Tedavi dozunda	7 (%16,3)	11 (%7,7)	
Flebotomi	3 (%7)	0 (%0)	
ACEİ/ARB başlama	1 (%2,3)	0(%0)	

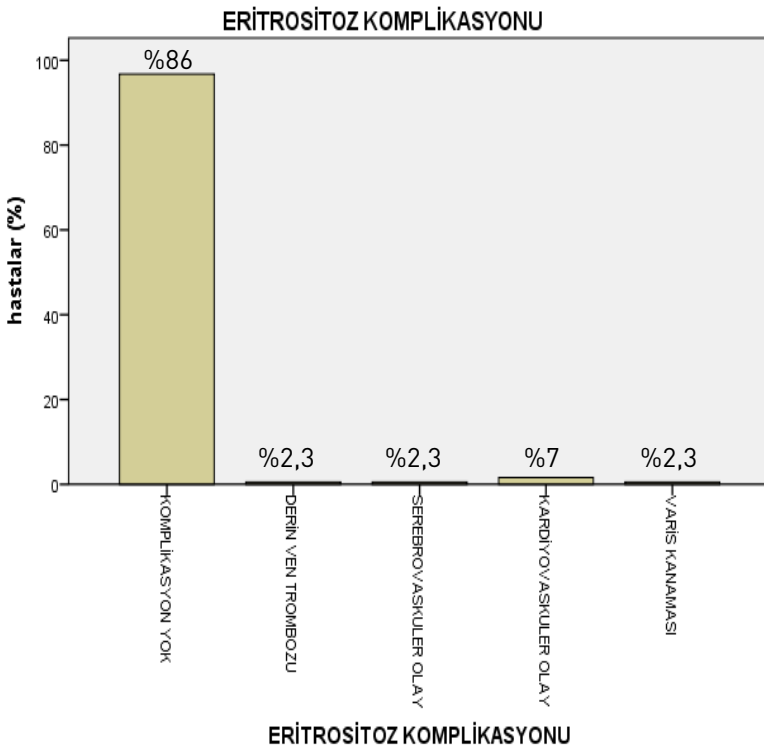
# SÖZEL BİLDİRİLER



Şekil 1. CMV tedavisi ile PTE arasındaki ilişki

PTE olan hastalarda komplikasyon yüzdeleri tablo 5’de verilmiştir. Antikoagulan tedavi ile PTE bağlı komplikasyon oranı kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p$  değeri:0,001) ( $p < 0,05$ ). Antikoagulan tedavi alan hiçbir hastada eritrositoz komplikasyonu görülmemiştir. Kardiyovasküler olay görülen 12 hastanın sadece 3’ünde PTE görülmüştür. PTE tanısından önce geçirilen tromboembolik olaylarda dahil edildiğinde kardiyovasküler olay PTE olmayan hastalarda daha sık bildirilmiştir. Serebrovasküler olay ise 2 hastada görülmüş olup ikisi de PTE olan hastalardır. (tablo 6)

Tablo 5. Eritrositoz komplikasyon yüzdeleri



# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 6.** Antikoagulan tedavi alan hastalarda komplikasyon durumu

		Antikoagulan tedavi alan (n=55)	Antikoagulan tedavi almayan (n=130)	P değeri
Eritrositöz komplikasyonu	Komplikasyon görülmeyen	49 (%89,1)	130 (%100)	0,001
	DVT	1 (%1,8)	0 (%0)	
	SVO	1 (%1,8)	0 (%0)	
	KVO	3 (%5,5)	0 (%0)	
	Varis kanaması	1 (%1,8)	0 (%0)	

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada böbrek nakli olmuş 185 hastada eritrositöz sıklığı ve eritrositoza neden olabilecek risk faktörlerini araştırılmıştır. Çalışmadaki hasta grubunun özellikleri ülkemizdeki böbrek transplantasyonu yapılan hastaların genel demografik özelliklerine benzer bulunmuştur (3).

Çalışmamızda PTE, erkeklerde daha sık (%90,7'si erkek) görülmüş olup diğer çalışmalarla benzer sonuç bulunmuştur (4,5). Normal şartlarda da erkeklerin kadınlardan daha yüksek hemotokrit değerine sahip olduğu bilinmektedir. Hemodiyaliz tedavisi gören erkek hastalar, kadın hastalara göre daha az ekzojen eritropoietin tedavisine ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni de androjen hormonunun eritroid öncül hücreler üzerine eritropoietinden farklı olarak doz bağımlı uyarıcı etkisi olmasıdır ve hayvan deneylerinde gösterildiği üzere androjenler dolaylı olarak endojen eritropoietini uyararak ve renin anjiyotensin sistemini etkinleştirerek eritrositoza yol açmaktadır, bu durumun PTE'un daha sık olarak erkeklerde görülmesine neden olduğu düşünülmektedir (3).

PTE gelişen hastaların %63'ün tanısı böbrek naklinden sonraki bir yıl içinde konulmaktadır (6). Çalışmamızda PTE görülme süresi 1-132 ay arasında değişmekte olup ortalama 36±26,3 ay olarak saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda PTE gelişme süresi 8 ile 34 ay arasında değiştiği görülmüştür (7, 8). PTE gelişme süresi epidemiyolojik olarak ülkelere göre değişmekle birlikte geniş bir varyasyona sahiptir, bunun nedeni yaşanan şehrin rakımı gibi çalışmalarda değerlendirilmeyen bir çok demografik özellikler olabilir.

Sigara tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. 2008 yılında Razeghi ve arkadaşları tarafından yapılan 235 hasta üzerindeki çalışmada sigara dolaylı yoldan PTE gelişmesini etkilerken gerçek bir risk faktörü olarak nitelendirilmiş, erkek cinsiyetin sigara alışkanlığı ve PTE insidansı arasındaki ilişki üzerine etkili olduğunu öne sürmüştür (9). Çalışmamızda sigara ile PTE arasında anlamlı ilişki bulunmamış olup bunun sebebi; ülkemizde 2009 yılında tütün mamülleri yasağı ile sigara içiminin azalması ve hasta kayıtlarında halen sigara içen hastaların not edildiğinden olabilir. Ayrıca istatistik verilerine sadece halen sigara içen hastaların bilgisi girilmiş olup sigarayı bırakan hasta popülasyonuna arşiv bilgilerinden ulaşılamamıştır.

Böbrek nakli olan hastalarda hipertansiyona bağlı kardiyovasküler olay riski artmaktadır, bu nedenle sağkalım için tedavisi ve takibi önemli bir yer tutmaktadır. Ghahramani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada normotansif olan hastalarda PTE gelişmediği gözlenmiştir ve hipertansif seyreden hastaların %35'inde PTE gözlendiği raporlanmıştır (7). Çalışmamızda anlamlı olarak PTE görülmeyen hastalarda daha yüksek bir OKB değeri saptanmıştır. Bunun sebebi de polikliniklerde ölçülen kan basıncı değerinin birçok sebepten dolayı (beyaz önlük korkusu, açlık, stres vb.) yüksek ya da düşük bulunarak farklı olabileceği ya da kullanılan antihipertansif tedavinin etkisi olabilir.

Çalışmamızda canlı vericiye sahip böbrek nakilli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde neredeyse 2 kat daha sık PTE görülmüştür, fakat bunun nedeni ülkemizde canlı vericiden böbrek naklinin daha sık olması nedeniyle çalışmaya alınan hasta gruplarında daha çok canlı vericiye sahip hastalar olması olabilir. Diğer çalışmalarda ise canlı ve kadavra vericiye göre bakıldığında eritrositöz sıklığında fark gözlenmemiştir (5,10).

Çalışmamızda PTE gelişen 43 hastanın 37'sinde herhangi bir PTE bağlı komplikasyon görülmemiş olup istatistik-

# SÖZEL BİLDİRİLER

sel olarak tromboembolik olay riskinde anlamlı artış saptanmamıştır . tromboembolik olay riskinde artış görülen çalışmalar olduğu gibi anlamlı ilişki saptanmayan çalışmalarda mevcuttur (5, 12, 13, 15). PTE tedavisi hematokrit %55 üstünde önerilirken komplikasyon riskini en aza indirmek için kliniğimizde PTE saptandığı anda tedaviye başlanmaktadır. Çalışmamızda tromboembolik komplikasyon görülmemesinin sebebi hastalara flebotomi ya da ACEİ/ARB gibi erken medikal müdahale nedeniyle olabilir.

Böbrek nakli öncesi bakılan CMV PCR pozitif olan hastalarda nakil sonrası 3 ay gansiklovir tedavisi verilmiştir. Çalışmamızda PTE görülen 43 hastanın 24'üne gansiklovir tedavisi verilmiş olup istatistiksel olarak PTE riskini artırdığı gösterilmiştir. Kanada'da yapılan bir çalışmada ise PTE görülen 59 hastanın 5'inde CMV tedavi yüküsü olup risk artışı saptanmamıştır (10). Çalışmamızda bulunan bu sonucun; gansiklovir yan etki olarak sitopeni yapabildiği için daha çok CMV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Hiperkalsemi ile eritrositoz arasındaki ilişki tam açıklanamamıştır. Çalışmamızda PTE görülen hastalarda kalsiyum düzeyi daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Fakat Kiberd Bryce yaptığı çalışmada PTE görülen 59 hastanın kalsiyum ortalaması  $9,8 \pm 0.6$ mg/dl bulunmuş olup PTE'nin kalsiyum düzeyi ile ilişkisi olmadığı öne sürülmüştür (10).

Çalışmamızda PTE görülen hasta grubunda normal sınırlarda olsa bile ALT ortalaması daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ) . Daha önceki hiçbir çalışmada karaciğer enzimleri ile ilişki öne sürülmemiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları gözden kaçmamalıdır. Öncelikle kesitsel bir çalışmada nedensellik ilişkisi kurmak doğru olmayabilir. Ayrıca hasta sayısının az olması önemli bir kısıtlılıktır. Hasta verilerini dosyalardan retrospektif olarak toplamamız çalışmanın bir diğer kısıtlılığı olarak sayılabilir. Yurtdışında böbrek nakli olmuş koordinasyon eksikliği nedeniyle epikrizlerine ulaşamadığımız hastalarımız mevcuttu. Eritrositozun etyolojik değerlendirilmesi daha kapsamlı olarak yapılabilirdi. Yine çalışmamızda PTE'nin hasta sağkalımı üzerine etkisi araştırılmamış olup bunun asıl nedeni hastaların herhangi bir şikayeti olduğunda farklı sağlık merkezlerine başvurmuş olmalarıdır, genellikle sadece yıllık kontrol için GÜTF nefroloji-transplantasyon polikliniğine başvurmuşlardı.

Sonuç olarak, posttransplant hastalarda polisteminin renal fonksiyonlara bağlı olduğunu saptadık ve renal fonksiyonları iyi olanlarda polisteminin daha sık görüldüğünü tespit ettik. PTE; hipertansiyon gibi klinik durumlara yol açarak kardiyovasküler riski arttırmaktadır. Yine tedavi edilmediği durumlarda tromboembolik olaylara yol açarak prognozu negatif etkilemektedir. Buradan yola çıkılarak PTE, renal transplantlı hastaların prognozunda için önemli bir parametre sayılmalıdır. PTE'un uygun tedavisi ile hastaların yaşam kalitesinde ve survide artma sağlanabilir. Bu nedenle PTE ile ilişkili faktörlerin nefrolojik takip sırasında dikkatle gözlenmesi ve uygun tedavisi göz ardı edilmemesi gerektiği düşünülmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol, 2000; s. 11(15):1-86
2. Nefroloji el kitabı, 7.baskı, bölüm: 13 renal transplant yapılan hasta, Robert W Schrier, çev. Editörleri: Gültekin Süleymanlar, Hüseyin Koçak, syf:219
3. Vlahakos DV, Marathias KP, Agroyannis B, Madias NE, Posttransplant erythrocytosis Kidney International, Vol. 63 (2003): 1187–1194.
4. Shajathı Fathıma.I, Roopa.S,And Noor Mohamed. Hematocrit Levels In Patients Who Have Received Renal Transplants - A Retrospective Study, Int J Pharm Bio Sci, 2013 Oct; 4(4):537 - 541.
5. ERDEM E, KARATAŞ A, KAYA C. Posttransplant Erythrocytosis and Risk Factors. Turk Neph Dial Transpl, 2011; 20 (3): 260-264.
6. Perazella M, McPhedran P, Kliger A, Lorber M, Levy E. Enalapril treatment of post-transplant erythrocytosis: Efficacy independent of circulating erythropoietin levels. Am J Kidney Dis, 1995 (Sep) 26:495-500.
7. Ghahramani NL, Malek-Hosseini SA, Rais-Jalali GA, Behzadi S, Nezakatgoo N, Salahi H, et al. Factors relating



# SÖZEL BİLDİRİLER

to posttransplant erythrocytosis in renal allograft recipients. . Transplant Proc, 1998; 30: 828-829.

8. Basri N, Gendo MZ, Haider R, Abdullah KAK, Hassan A, Shaheen FAM. Posttransplant Erythrocytosis in Renal Transplant Recipients at Jeddah Kidney Center Kingdom of Saudi Arabia, Exp Clin Transplant. 2007 Jun;5(1):607-609.
9. Razeghi E, Kaboli A, Pezeshki ML, et al. Risk factors of erythrocytosis post renal transplantation. Saudi J Kidney Dis Transpl 2008; 19:559-563.
10. Kiberd, Bryce A. Post-transplant erythrocytosis:a disappearing phenomenon? Clin Transplant 2009; 23: 800-806.
11. Qunibi WY, Barri Y, Devol E, et al. Factors predictive of post-transplant erythrocytosis. Kidney Int, 1991; 40:1153-1159.
12. Wickre CG, Norman DJ, Bennison A, Barry JM, Bennett WM. Postrenal transplant erythrocytosis: A review of 53 patients. Kidney Int 1983; 23: 731-737.
13. Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Nafar M, et al. Erythrocytosis after renal transplantation: review of 101 cases. . Transplant Proc 2005; 37:3101-3012.
14. Ahmed S, Ahmed E, Naqvi, R, Qureshi S.Evaluation of contributing factors of post transplant erythrocytosis in renal transplant patients. J Pak Med Assoc, 2012, 62(12):1326-1329.
15. Charfeddine K, Zaghdane S, Yaich S, Hakim A, Hachicha J. Factors predisposing to post-renal transplant erythrocytosis: A retrospective study. Saudi J Kidney Dis Transpl 2008; 19: 371-377.

S 118

## MEASUREMENT OF CT-P13 (REMSIMA) AND ANTI-DRUG ANTIBODY SERUM LEVELS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

YASEMİN E. DÖVENTAŞ<sup>1</sup>, ŞULE POTUROĞLU<sup>2</sup>,  
KORAY KOÇHAN<sup>3</sup>, ALP ATASOY<sup>4</sup>

1 HASEKI ED. AND RES. HOSPITAL, CLINICAL BIOCHEMISTRY

2 HASEKI ED. AND RES. HOSPITAL, GASTROENTEROLOGY

3 ISTANBUL MEDICAL FACULTY, GASTROENTEROLOGY

4 BEZMIALEM UNIVERSITY, FACULTY OF MEDICINE, GASTROENTEROLOGY.

**Introduction:** Infliximab is a chimeric human-murine monoclonal antibody against pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). CT-P13 (Remsima) is a type of biological drug called anti-TNF as the formulation is identical to infliximab (Remicade). It binds and blocks the TNF $\alpha$ , an inflammatory substance that is produced naturally in the body or under various inflammatory conditions. Remsima has been approved by the European Medicines Agency (EMA) for use in all infliximab-mediated diseases such as ulcerative colitis (UC), Crohn's disease (CD), rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and psoriasis.

**Aim:** CT-P13 (Remsima) is effective for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). However, up to 40% of patients do not respond to Remsima over time. In this study, we aimed to investigate the relationship between drug levels and the levels of antibodies against Remsima.

**Method:** We investigated the levels of antibodies against Remsima and drug with immunodiagnostic brand ELISA kit. Drug levels were determined quantitatively by immunodiagnostic enzyme immunoassay method. The Remsima total ADA assay is an enzyme immunoassay for the detection of free therapeutic TNF $\alpha$  blocking antibodies in serum. The evaluation was performed according to CLSI guideline EP-17-A2. The accuracy target for LoQ was 20% CV, 66 patients (31 ulcerative colitis, 35 Crohn's disease) and 44 men and 22 women on Infliximab treatment. The mean disease duration of Crohn's disease was 2.3 years and the mean disease duration of ulcerative colitis patients was 4.1 years.

**Results:** Mean Remsima level in all patients  $25.94 \pm 48.89$   $\mu\text{g} / \text{ml}$ , Crohn's patients:  $22.9 \pm 96.3$   $\mu\text{g} / \text{ml}$ , UC patients:  $15.9 \pm 28.02$   $\mu\text{g} / \text{ml}$ ; in all patients antibody level was found to be  $13.5 \pm 113.8$   $\mu\text{g} / \text{ml}$ ,  $49.64 \pm 138.4$   $\mu\text{g} / \text{ml}$  in CD and  $15,99 \pm 28.0$  AU / ml in UC patients. In all, 14/66 patients (22.4%) presented detectable ATI in the serum.

**Conclusion:** This is a preliminary study. Follow-up and treatment of our patients are ongoing. In patients with IBD who lose response to Remsima, clinical improvement may occur upon intensification of drug therapy, irrespective of drug serum concentration or presence of antibody concentrations.

### Resources:

1. Afif W, Loftus EV, Jr., Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, Sandborn WJ (2010). Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 105 (5): 1133-1139.
2. Kopylov U, Mazor Y, Yavzori M, Fudim E, Katz L, Coscas D, Picard O, Chowers Y, Eliakim R, Ben-Horin S (2012). Clinical utility of antihuman lambda chain-based enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) versus double antigen ELISA for the detection of anti-infliximab antibodies. Inflamm Bowel Dis 18 (9): 1628-1633.
3. Ordas I, Mold DR, Feagan BG, Sandborn WJ (2012). Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. Clin Pharmacol Ther 91 (4): 635-646
4. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR (2010). Trough serum infliximab: a predictive factor for clinical outcome for acute ulcerative colitis. Gout 59 (1): 49-54.

### MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA TANILI HASTALARIN SAĞKALIM ANALİZİ

#### SAMED RAHATLI

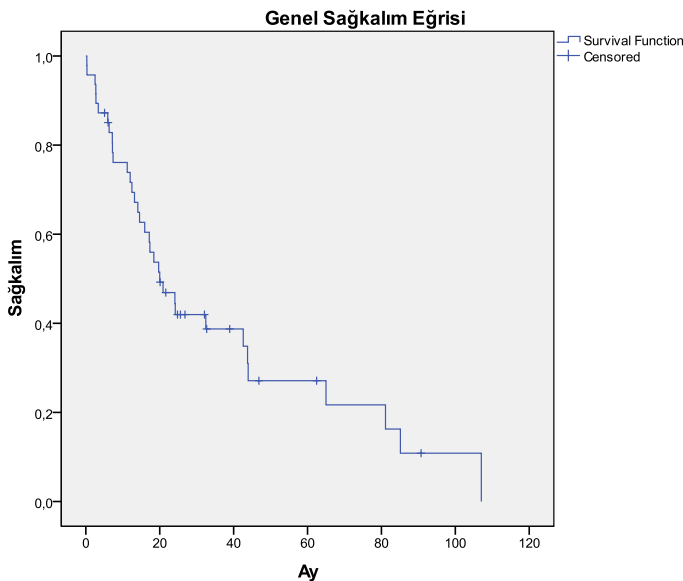
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ONKOLOJİ BÖLÜMÜ, DR. ÖĞRETİM ÜYESİ

**Amaç:** Malign plevral mezotelyoma tüm mezotelyoma tanısı olan hastaların yaklaşık %75 ini oluşturmaktadır. Ortanca genel sağkalımlar hastalık evresine ve aldığı tedavilerle de birlikte değerlendirildiğinde 12-21 ay arasında bildirilmiştir. Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi hastalık evresine göre kombine ya da tek başına tedavide tercih edilen modalitelerdir. Bu çalışmamızda, malign plevral mezotelyoma tanısı ile merkezimizde takip ve tedavisi yapılan hastaların demografik verilerini, tedavilerini ve sağkalımlarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada hastanemizin tıbbi onkoloji bölümünde 2006-2017 yılları arasında malign plevral mezotelyoma tanısı ile takip ve tedavisi yapılmış olan 47 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı tarihleri, uygulanan tedaviler, son durumları ve son kontrol-ölüm tarihleri kayıt edildi. İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS version 18.0 kullanılarak sağkalım analizlerinde Kaplan Meier yöntemi kullanıldı diğer veriler de SPSS programı ile analiz edildi.

**Bulgular:** Toplam 47 tane malign plevral mezotelyoma tanısı olan hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 59 (26-87)'du. Hastaların 31 (%66) tanesi erkek, 16 (%34) tanesi kadındı. Hastaların büyük çoğunluğu epitelo- id tip malign plevral mezotelyomaydı. Bu çalışmada 31 (%66) tane epitelo- id, 10 tane sarkomatoid, 6 tane bifazik tip morfolojisi olan hasta mevcuttu. Ortanca genel sağ kalım tüm hasta popülasyonunda 20 ay olarak bulundu (Figür 1). 3 yıllık sağkalım %38, 5 yıllık sağkalım %27 olarak hesaplandı.

**Sonuç:** Her ne kadar plevral mezotelyomada multidisipliner yaklaşımla cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi tedavi yöntemleri uygulansa da, halen sağkalımın düşük olduğu bir hastalık olarak yerini korumaktadır. Hasta sayısı az, retrospektif analiz olsa da, bu çalışmada elde edilen bulgular malign plevral mezotelyomanın kötü prognozlu bir hastalık olduğunu göstermektedir. Farklı ve daha bireyselleştirilmiş, hedefe yönelik tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır.



Figür 1

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 120

## AZALMIŞ BÖBREK FONKSİYONU OLAN HASTALARDA N-ASETİLSİSTEİN VE İZOTONİK NaCl PROFİLAKSİLERİNİN KONTRAST NEFROPATİSİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UĞUR ÖNAL

SAĞLIK BAKANLIĞI GAZİOSMANPAŞA TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**Amaç:** Kontrast madde kullanımı sonrası, klinik semptom varlığına veya diyaliz ihtiyacına bakılmaksızın serum kreatinin düzeyinde artış oluşturan nefropatiye kontrast madde nefropatisi (KMN) denir. Kontrast madde nefropatisi teşhisi için en çok kullanılan tanımlama, radyokontrast ajan kullanımının ardından 48 saat içinde serum kreatinin seviyesinin 0.5 mg/dl veya daha fazla artmasıdır. Serum kreatinin seviyesinde bazal düzeye göre %25 veya %50 yükselme olması da sıklıkla KMN tanısında kullanılmaktadır. Genel seyir olarak serum kreatinin düzeyi kontrast ajan verilmesinin ardından 24-72 saat sonra artmaya başlar, 3-5. günlerde zirve seviyeye ulaşır ve 7-10 gün sonra normal seviyesine iner.

Kontrast madde nefropatisi akut böbrek hasarının (ABH) en sık karşılaşılan sebeplerinden birisidir. Tüm ABH vakalarının %13'ünün kontrast ajan kullanımına bağlı olduğu, hospitalize hastalarda ortaya çıkan ABH'nin üçüncü sebebinin KMN olduğu bildirilmiştir. Serum kreatinin düzeyinin >1,5 mg/dl olması, intraaortik balon pompası uygulanması, diyabet, konjestif kalp yetersizliği, fazla miktarda ve hiperosmolar kontrast ajan kullanımı KMN gelişimi açısından birincil risk faktörleridir. KMN insidansı böbrek hasarının ciddiyeti ile doğru orantılı artmaktadır.

Kontrast madde nefropatisinin kesin spesifik bir tedavisinin olmamasına rağmen, önlemede pek çok yöntem kullanılmıştır. KMN'yi önlemek için volüm eksikliğinden kaçınılması, izotonik NaCl ile hidrasyon yapılması, düşük miktarlarda ve hipoosmolar nitelikte kontrast ajan kullanımı temel unsurlardır. Sodyum bikarbonat ve N-asetil sistein de KMN gelişimini engellemede kullanılan güncel ilaçlardır. Dopamin agonisti olan fenoldopamin, askorbik asitin KMN'yi önlemede etkisi gösterilememiştir ve teofilinin de proaritmik etkisi yüzünden kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Bizim çalışmamız serum kreatinin seviyesi  $\geq 1.5$  mg/dl olan hastalarda kontrastlı tomografi işlemi uygulandıktan sonra kontrast ajana bağlı nefropati açısından birlikte verilen N-asetilsisteinin ve izotonik NaCl profilaktik tedavisinin sadece izotonik NaCl profilaktik tedavisi ile karşılaştırmak için tasarlandı.

**Gereç ve Yöntem:** XXXX İç Hastalıkları Kliniğimizde yatan veya acil servise başvuran ve çeşitli endikasyonlarla kontrastlı bilgisayarlı tomografi çekilen hastalar incelendi. Çalışma Nisan 2009 ve Eylül 2010 tarihleri arasında XXXX Hastanesi'nde toplam 16 hasta üzerinde yapılmıştır. İzotonik NaCl ile beraber 1200 mg N-asetilsistein verilen 8 olgu Grup I ve sadece izotonik NaCl verilen 8 olgu Grup II olarak alınmıştır. Olguların yaşları 46 ile 79 arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $65,13 \pm 13,19$  yıldır.

Çalışmaya N-asetilsisteine alerjisi olanlar, kreatinin değeri 1.5 mg/dl seviyesinin altında olanlar, diyaliz tedavisi alanlar, kreatinin klirensi 60 ml/dk'nın üzerinde olanlar, ilerlemiş malignitesi olanlar, gebeler, dekompanse konjestif kalp yetersizliği olanlar, dekompanse karaciğer siroz hastaları, 80 yaşından büyük hastalar dahil edilmedi.

Hastalar N-asetilsistein ve izotonik NaCl profilaksisi verilenler ve sadece izotonik NaCl profilaksisi verilenler olmak üzere 2 gruba ayrıldılar. N-Asetilsistein profilaksisi alan grup işlem öncesi ve sonrasında 72 saat boyunca 1

# SÖZEL BİLDİRİLER

mL/kg/saat olarak izotonik NaCl infüzyonu ve 1200 mg N-Asetilsistein alırken, izotonik NaCl profilaksisi alan grup işlem öncesi ve sonrasında 72 saat boyunca sadece 1 mL/kg/saat hızıyla izotonik NaCl infüzyonu almıştır. Kontrast ajan verilmesinden önceki gün, verildiği gün ve takip eden 2 gün boyunca hastaların üre, kreatinin ve kreatinin klirensleri ölçüldü. Kreatinin klirensleri Cockcroft-Gault formülüne göre her gün için ayrı ayrı hesaplandı.

Çalışmanın primer sonlanım noktası kontrast maddeye bağlı nefropati gelişmesiydi. Kontrast maddeye bağlı nefropati, bilgisayarlı tomografi çekilmesini takiben 72 saat içinde serum kreatinin değerinin bazal değere göre %25 veya daha fazla artması veya bazal değer üzerinde 0.5 mg/dl artış olması şeklinde tanımlanmıştır.

Bilgisayarlı tomografi işlemi hastanemiz Radyoloji Kliniği tarafından standart klinik uygulamaya göre gerçekleştirildi. Tüm hastalarda noniyonik, düşük osmolariteli kontrast ajan iohexol 50 ml (mililitresinde 350 mg iyot ) kullanıldı.

Çalışma için hasta onamları alınarak XXXX Hastanesi etik kurulundan onay alındı.

**İstatistiksel Analiz:** Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

**Bulgular:** Başlangıç, 1. gün, 2. gün ve 3. gün üre miktarları gruplara göre istatistiki açıdan anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p=0,495$ ,  $p=0,371$ ,  $p=0,115$ ,  $p=0,059$ ). Grup I'de; Üre takiplerinde istatistiki açıdan anlamlı değişimler gözlenmektedir ( $p=0,01$ ). Başlangıç üre miktarına göre 2. gün ve 3. gün üre miktarlarında istatistiki açıdan anlamlı azalmalar görülmektedir ( $p=0,012$ ,  $p=0,012$ ). Grup 2'de; Üre takiplerinde istatistiki açıdan anlamlı değişimler görülmemektedir ( $p=0,696$ ) (tablo 1).

Başlangıç ve 1. gün kreatinin seviyeleri gruplara göre istatistiki açıdan anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p=0,244$ ,  $p=0,286$ ). İzotonik NaCl grubunun 2. gün kreatinin düzeyleri N-asetilsistein grubundan istatistiki açıdan anlamlı yüksektir ( $p=0,031$ ). İzotonik NaCl grubunun 3. gün kreatinin düzeyleri N-Asetilsistein grubundan istatistiki açıdan anlamlı yüksektir ( $p=0,006$ ). Grup I'de; Kreatinin takiplerinde istatistiki açıdan anlamlı değişimler gözlenmektedir ( $p=0,002$ ). Başlangıç kreatinin düzeyine göre 2. gün ve 3. gün kreatinin düzeylerinde istatistiki açıdan anlamlı düşüşler görülmektedir ( $p=0,018$ ,  $p=0,012$ ). Grup II'de; Kreatinin takiplerinde istatistiki açıdan anlamlı değişimler görülmemektedir ( $p=0,154$ ) (tablo 2).

Başlangıç, 1. gün ve 2. gün glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düzeyleri gruplara göre istatistiki açıdan anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p=0,400$ ,  $p=0,207$ ,  $p=0,065$ ). İzotonik NaCl grubunun 3. gün GFH düzeyleri N-asetilsistein grubundan istatistiki açıdan anlamlı düşüktür ( $p=0,046$ ). Grup I'de; GFH takiplerinde istatistiki açıdan anlamlı değişimler gözlenmektedir ( $p=0,002$ ). Başlangıç GFH düzeyine göre 2. gün ve 3. gün GFH düzeylerinde istatistiki açıdan anlamlı artışlar görülmektedir ( $p=0,018$ ,  $p=0,012$ ). Grup II'de; GFH takiplerinde istatistiki açıdan anlamlı değişimler görülmemektedir ( $p=0,178$ ) (tablo 3).

**Sonuç:** Kontrast madde nefropatisini önlemek amacıyla optimal bir strateji sağlanamamış olmasına rağmen çeşitli çalışmalarla desteklenen profilaktik yöntemler kullanılmıştır. Patogenezinde birbirinden farklı bir çok sebebin olması nedeniyle bu farklılıklardan yola çıkılarak profilaksi amacıyla bir çok değişik tedavi denenmiştir. Bunlar arasında izotonik NaCl tedavisi, N-asetilsistein, diüretikler, fenoldopam, kalsiyum kanal blokerleri, Atrial Natriüretik Peptid, adenzin antagonistleri, endotelin reseptör blokerleri, prostoglandin E1, profilaktik hemodiyaliz yer alır.

Bu tedaviler arasında izotonik NaCl tedavisi KMN profilaksisinde evrensel olarak kabul edilen bir yöntemdir. İzotonik NaCl ile hidrasyon tedavisinin mantığı kontrast ajan uygulanmasından sonra oluşan renal vazokonstriksiyon ve hipoksinin önlenmesi, kontrast ajanının dilüe edilmesi esasına dayanmaktadır. Potent bir antioksidan olan N-asetilsisteinin

# SÖZEL BİLDİRİLER

serbest oksijen radikallerini temizleyerek, kontrast ajanların yol açtığı direkt oksidatif doku hasarını azaltarak ve renal hemodinamikleri düzelterek KMN'yi önleyebileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte N-asetilsisteinin KMN'yi önleyip önleyemeyeceği konusunda bir çok tartışma ortaya çıkmıştır. Bazı randomize, prospektif, küçük çalışmalar hidrasyon tedavisiyle birlikte N-asetilsisteinin kullanımının yüksek riskli hastalarda KMN gelişimini azalttığını göstermişlerdir. Bazı çalışmalarda ise N-asetilsisteinin yararlı etkileri gösterilememiştir.

Biriguori ve arkadaşları 183 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, N-asetilsisteinin kullanılan kontrast ajan dozunun 140 ml'den daha az olduğu işlemlerde faydalı olabileceğini göstermişlerdir. Bu çalışmada yüksek doz (1200 mg) N-asetilsisteinin ve izotonik NaCl uygulanan grup ile standart doz (600 mg) N-asetilsisteinin ve izotonik NaCl'nin birlikte verildiği grup karşılaştırılmış ve standart doz uygulanan grupta 0,5 mg ve daha üzeri kreatinin artışının %12 olduğu, yüksek doz N-asetilsisteinin uygulanan grupta ise %3,5 olduğu gösterilmiştir. 140 ml'den daha az kontrast uygulandığında yüksek doz N-asetilsisteinin böbrek disfonksiyonu azaltmada yararlı etkileri olabileceğini göstermişlerdir.

2012 yılında yayınlanan KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kılavuzunda izotonik NaCl tedavisi kanıt 1A düzeyiyle KMN profilaksisinde tavsiye edilmiştir. Aynı kılavuzda izotonik NaCl tedavisiyle birlikte verilen N-asetilsistein tedavisi de N-asetilsisteinin ucuz olması, güvenli olması ve yararlı etkileri olabileceği düşünülerek kanıt 2D düzeyiyle önerilmiştir.

Bizim çalışmamızda sadece izotonik NaCl tedavisi alanlarda 2.gün ve 3.gün kreatinin düzeylerinin N-asetilsistein grubuna göre daha yüksek olması ve 3.gün GFR değerlerinin izotonik NaCl grubunda daha düşük olması N-asetilsistein tedavisinin yararlı etkilerine bağlı olabileceği düşünülmüştür fakat burada hastaların kontrastlı tomografi çekilmesine sebep olan akut durumlarının da etkisi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda hasta sayısının nefropatisi olan hastalara kontrast ajan verilmesinin yaratacağı risklerden dolayı düşük sayıda olması çalışmayı istatistiksel olarak zayıflatmakla birlikte yine de iki tedavinin sonuçları karşılaştırıldığında izotonik NaCl ile birlikte N-asetilsistein tedavisi alan gruptaki olumlu sonuçlar bizim bu konuda bir fikir sahibi olmamıza katkıda bulunmaktadır.

Sonuç olarak, KMN profilaksisinde, yüksek riskli hastalarda, yeterli sayıda kanıt bulunmamasına rağmen, güvenilir olması, ucuz olması ve kimi çalışmalarda elde edilen olumlu sonuçlar değerlendirildiğinde, hidrasyon tedavisine N-asetilsistein eklenmesi KMN profilaksisinde kullanılacak bir koruma yöntemi olabilir fakat bu konuyla ilgili çok merkezli ve geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Kontrast nefropatisi, İzotonik NaCl, N-Asetilsistein

**Tablo 1.** Üre Düzeyine İlişkin Değerlendirme

Üre	Grup I	Grup II	▲p
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
<b>Başlangıç</b>	99,88±75,75 (67,5)	92,25±33,50 (95)	0,495
<b>1.Gün</b>	89,63±58,12 (66)	113,12±81,45 (81)	0,371
<b>2.Gün</b>	67,13±45,34 (51)	113,75±74,98 (92,5)	0,115
<b>3.Gün</b>	60,88±36,31 (51)	107,75±64,16 (84)	0,059
<b>Grup İçi **p</b>	0,001**	0,696	
<b>*Başlangıç-1. gün</b>	0,293	0,483	
<b>*Başlangıç-2. gün</b>	0,012*	0,944	
<b>*Başlangıç-3. gün</b>	0,012*	0,735	
<b>*1. gün-2. gün</b>	0,093	0,398	
<b>*1. gün-3. gün</b>	0,093	0,401	
<b>+2. gün-3. gün</b>	0,463	0,271	

▲ Mann-Whitney U test, ++Friedman test, +Wilcoxon Signed Ranks test, \*\*p<0,01, \*p<0,05

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 2.** Kreatinin Düzeyine İlişkin Değerlendirme

Kreatinin	Grup I	Grup II	▲ p
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
Başlangıç	2,07±0,95 (1,6)	2,0±0,53 (1,78)	0,244
1.Gün	1,65±0,41 (1,55)	2,07±0,90 (1,90)	0,186
2.Gün	1,25±0,25 (1,25)	2,04±0,91 (1,95)	0,031*
3.Gün	1,20±0,26 (1,25)	1,91±0,66 (1,69)	0,006**
Grup İçi **p	0,002**	0,154	
*Başlangıç-1. gün	0,088	0,932	
*Başlangıç-2. gün	0,018*	0,943	
*Başlangıç-3. gün	0,012*	0,159	
*1. gün-2. gün	0,089	0,445	
*1. gün-3. gün	0,061	0,263	
*2. gün-3. gün	0,518	0,463	

▲Mann-Whitney U test, ++Friedman test, +Wilcoxon Signed Ranks test, \*\*p<0,01, \*p<0,05

**Tablo 3.** GFH Düzeyine İlişkin Değerlendirme

GFH	Grup I	Grup II	▲ p
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
Başlangıç	40,38±16,91 (39,5)	34±14,46 (29)	0,400
1.Gün	47,38±18,95 (41)	34,75±15,67 (32)	0,207
2.Gün	62,62±27,22 (54)	37,75±23,44 (24,5)	0,065
3.Gün	65,63±30,38 (59)	37,63±18,79 (31)	0,046*
Grup İçi **p	<b>0,002**</b>	0,178	
*Başlangıç-1. gün	<b>0,063</b>	0,735	
*Başlangıç-2. gün	<b>0,018*</b>	0,528	
*Başlangıç-3. gün	<b>0,012*</b>	0,092	
*1. gün-2. gün	<b>0,107</b>	0,400	
*1. gün-3. gün	<b>0,091</b>	0,325	
*2. gün-3. gün	<b>0,400</b>	0,917	

▲Mann-Whitney U test, ++Friedman test, +Wilcoxon Signed Ranks test, \*\*p<0,01, \*p<0,05

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 121

## ALTIN OTU (HELICHRYSUM ARENARIUM) KULLANIMINA BAĞLI OLARAK GELİŞEN AKUT BÖBREK HASARI OLGUSU

ALİ VEYSEL KARA

ERZİNCAN MENGÜCEK GAZİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ, NEFROLOJİ

**Giriş:** Bu vakamızda literatürde ilk kez olarak halk arasında altın otu olarak bilinen Helichrysum Arenarium adlı bitkiye bağlı gelişen akut böbrek hasarı olgusunu sunduk.

**Olgu:** 35 yaşında bayan hasta acil servise 2 gündür olan idrar miktarında azalma şikayeti ile başvurdu. Bilinen hipertansiyon ve diyabetes mellitus öyküsü olan hasta sık sık idrar yolu enfeksiyonu geçirdiğini ve geçen hafta yine idrarda yanma şikayeti olduğunu söyledi. Bu şikayeti için herhangi bir doktora gitmediğini ve yakın zamanda ağrı kesici ve antibiyotik kullanma öyküsü olmadığını ifade etti. Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde, 1 hafta önce halk arasında altın otu olarak bilinen ve Latincesi Helichrysum Arenarium olan bitkinin idrar yolu hastalıklarına iyi geldiğini duyduğunu ve toplamda 3 gün sabah akşam birer bardak bu bitkiyi demleme yoluyla çay olarak kullandığını söyledi. Hastanı başvuru anında kan basıncı 130/80 mmHg ve fizik muayenesinde bilateral eser pretibial ödem tespit edildi. üre: 130 mg/dl, kreatinin: 3.1 mg/dl, Hg: 10,6 g/dl, BK: 11300 /mm<sup>3</sup>, trombosit: 145000/mm<sup>3</sup>, CRP: 16 mg/L olara geldi. Tam idrar tetkiki incelenmesinde idrarda 2+ lökosit tespit edildi. hastadan idrar kültürü gönderildi. Renal usg de böbrekler normal olarak değerlendirildi saptanmadı. Hastanın 1 ay önceki laboratuvar tetkikleri incelendiğinde böbrek fonksiyonlarının normal olduğu görüldü. Hasta akut böbrek hasarı tanısıyla servimize yatırıldı. İzlemde hastanın kreatinin değerleri günlük progresyon gösterdi ve anurik olan hastanın volüm yükü artması üzerine ve asidozu gelişmesi üzerine hasta hemodiyalize alındı. İdrar kültüründe üreme olmayan hastanın profilaktik olarak başlanan sulbaktam-ampisilin tedavisi kesildi. Hasta toplamda 4 kez hemodiyalize alındı. İzlemde idrar çıkışı başlayan ve kreatinin değerlerinde düşme olan hastanın yatışının 11. Gününde böbrek fonksiyonları tamamıyla düzeldi. Hasta önerilerle taburcu edildi.

**Sonuç:** Hastalıkların tedavisinde bitkisel ürünlerin alternatif olarak kullanımı son zamanlarda hızla artmaktadır. Bu ürünler etkinlik ve güvenilirlik açısından test edilmeden halk arasında kullanılabilir. Böbrekler bu ürünlerin birçoğunun atılımında temel rol oynamakta ve dolayısıyla akut böbrek hasarı bu ürünlerin toksisitesinin önemli bir bulgusu olarak karşımıza çıkmakta ve önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaktadır. Bu yüzden akut böbrek hasarı ayırıcı tanısı araştırılırken alternatif bitkisel veya hayvansal ürün kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Altın otu, akut böbrek hasarı, bitkisel ilaç



# POSTER BİLDİRİLER



# POSTER BİLDİRİLER

P 01

## DPP4 İNHİBİTÖRLERİ İLE NADİR YAN ETKİ: ARTRALJİ

FATİH ESKİN, KAAAN HELVACI

HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, ÇORUM

**Amaç:** Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM), insülin rezistansı ve beta hücre disfonksiyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, Tip 2 DM için geliştirilmiş inkretin bazlı yeni nesil antihiperglisemik ajanlardır. Bu ilaçların glukoz düşürücü etkilerini DPP4 aracılı aktif inkretinlerin (özellikle GLP-1 in) aktif degradasyonunu önleyerek ve beslenmeye bağlı insülin sekresyonunu indükleyerek gösterdiği düşünülmektedir. Bu vakamızda DPP4 inhibitörü kullanımına bağlı olarak gelişen nadir bir yan etki olan artralji olgusunu sunmayı amaçladık.

**Olgu:** 52 yaşında 8 yıldır Tip 2 DM tanısıyla takip edilen kadın hastanın yapılan diyabet kontrollerinde açlık kan glukozunun 152 ve Hgb A1-c sinin 7,4 olduğu tespit edilmesi üzerine hastamıza monoterapi olarak kullandığı metformine ek olarak vildagliptin 2x50 mg başlandı. Hasta 1 ay sonraki kontrolünde her iki dirsek ekleminde ağrılarının geliştiğinden şikayet etmesi üzerine hasta, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile değerlendirildi. Yapılan değerlendirmede artraljiyi açıklayacak patolojik bir fizik muayene ve laboratuvar bulgusuna rastlanılmadı. Bunun üzerine hastaya başlanmış olan vildagliptin kesilerek bir başka DPP4 inhibitörü olan linagliptin 1x5 mg ile tedaviye devam edildi ve hasta takibe alındı. Hasta 10 gün sonra eklem ağrısı şikayetinin geçmemesi üzerine tekrar müracaat etti. Hastaya başlanmış olan DPP4 inhibitörleri stoplanarak yerine pioglitazon başlandı. Hasta haftalık takibe alındı. Hastanın 1 hafta sonraki kontrolünde eklem ağrılarının gerilediği ve sonraki 1 haftalık kontrolünde ise şikayetlerinin tamamen geçtiği tespit edildi.

**Sonuç:** Vakamızda görülüyor ki nadir de olsa DPP4 inhibitörleri ile artralji şikayeti gelişebilmektedir ve bu yan etkinin aynı grup ilaç ile değiştirilmesine rağmen devam ettiği görülmektedir. Bu da DPP4 inhibitörlerine bağlı gelişen artraljinin grup etkisi olabileceğini kuvvetle düşündürmektedir. Son dönemlerde kullanımları oldukça yaygınlaşan bu ilaç grubunu kullanan hekimlerin artralji yan etkileri açısından hastalarını takip etmeleri gerekliliği konusunda uyarıcı olacağı düşüncesiyle vakamızı sunma ihtiyacı hissettik.

# POSTER BİLDİRİLER

P 02

## DULOKSETİN İLİŞKİLİ HİPERPROLAKTİNEMİ VE GALAKTORE: OLGU SUNUMU

MUSTAFA ÜNÜBOL<sup>1</sup>, AYŞE İYİYAPICI ÜNÜBOL<sup>2</sup>

1 ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ENDOKRİNOLOJİ BD, AYDIN  
2 KUŞADASI GÖZDE HASTANESİ, FTR KLİNİĞİ, AYDIN

**Amaç:** Duloksetin, depresyon, anksiyete bozuklukları, migren, fibromiyalji ve diyabetik polinöropatiye bağlı nöropatik ağrı tedavisinde sık kullanılan bir serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Galaktore, sütün kendiliğinden meme başından gelmesi veya süte benzer sekresyonlar olarak tanımlanmaktadır. İlaçlar, özellikle antipsikotikler (risperidon gibi), gastrointestinal motilite arttırıcı maddeler (metoklopramid gibi) ve verapamil en sık galaktoreye neden olan ilaçlardır. Anti-depresan ilaçlardan fluoksetin, paroksetin ve esitalopram nadiren galaktoreye yol açabilir. Literatür taramasında duloksetin kullanımıyla ilişkili çok az galaktore vakası bildirilmiştir. Bu olgu sunumu, duloksetin ile tedavi edilen bir kadında hiperprolaktinemi ve galaktore gelişmesi nedeniyle sunulmuştur.

**Olgu:** 36 yaşında kadın hasta son 2 haftadır her iki meme başından süt gelmesi nedeniyle başvurdu. Menstruasyon düzensizliği, hirsutizm bulunmamaktaydı. Dış merkezde bakılan serum prolaktin değeri 52.75 ng/ml (N:1.2-29.93) yüksek olması üzerine hipofiz MR çekilmesi önerilmiş. Evli olan hastanın 8 yaşında çocuğu vardı. Hastanın öyküsünde fibromiyalji nedeniyle 3 aydır duloksetin 30mg/gün PO kullandığı öğrenildi. Başka farklı bir ilaç kullanımı yoktu. Hastanın laboratuvar değerlendirmesinde LH, FS, estradiol, progesteron, beta-hCG, total testosteron, DHEAS, TSH, sT4, ALT, AST, kreatinin, glukoz değerleri normaldi. Serum prolaktin değeri 42.65 ng/ml (N:1.2-29.93) hafif yüksek saptandı. Hastanın duloksetin ilişkili hiperprolaktinemi ve galaktoreesi olabileceği düşünüldü. Duloksetin ilacı ilgili bölümle konsülte edilerek kesildi. Hastanın 3 gün sonra galaktoreesi kesildi ve tekrarlamadı. Hastanın 15 gün sonra bakılan prolaktin değeri 29 ng/ml normal olarak saptandı. İzleminin 2. ayında olan hastanın galaktoreesi mevcut olmayıp son bakılan prolaktin değeri normal aralıktadır.

**Sonuç:** Literatür taramasında duloksetin kullanımından kaynaklanan birkaç galaktore vakası bulunmaktadır. Bu olguların çoğunda prolaktin seviyesi hafif yüksek olup, bir olguda normal saptanmış. Galaktore, genellikle serum prolaktin seviyesindeki artışlarla ilişkilidir. Antidepresan ilaçlardan kaynaklanan olası hiperprolaktinemik galaktore mekanizmaları, hipotalamustaki postsinaptik 5-hidroksitriptamin reseptörlerinin doğrudan uyarılması veya tuberoinfundibular dopaminerjik nöronların dolaylı olarak 5 hidroksitriptamin yoluyla inhibe edilmeleridir. Bu olgu ile galaktore şikayetiyle gelen hastada ilk olarak kullanılan ilaçların sorgulanmasının ve bu ilaçların galaktore potansiyeli açısından değerlendirilmesinin önemli olacağını düşünmekteyiz. Farklı endikasyonlarla sık olarak kullanılan ilaçlardan olan duloksetinin galaktore yapıcı yan etkisinin olabileceğini bu olgu ile vurgulamak istemekteyiz.

### Kaynaklar:

1. Demirci S, Unubol M, Demirci K. Galactorrhoea with normal prolactin levels associated with duloxetine. J Clin Psychopharmacol. 2015;35:346-7
2. McGrane IR, Morefield CM, Aytes KL. Probable Galactorrhoea Associated with Sequential Trials of Escitalopram and Duloxetine in an Adolescent Female. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2019 Jul 24. doi: 10.1089/cap.2019.0099
3. Belli H, Akbudak M, Ural C. Duloxetine-related galactorrhoea and restless legs syndrome: a case report. Psychiatr Danub. 2013;25:266-7

# POSTER BİLDİRİLER

P 03

## TRAVMATİK BEYİN HASARLI OLGUDA YÜKSEK AKIMLI NAZAL KANÜL-HFNC UYGULAMASI

SİBEL OCAK SERİN

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ  
HASTALIKLARI KLİNİĞİ, TÜRKİYE

**Amaç:** Travmatik beyin hasarı (TBI) olan hastalarda bilinç takibi çok önemlidir. Ciddi TBI'de GKS düşüklüğü (<7-8) sebebiyle solunum desteği ihtiyacı olabilmekte, ancak mekanik ventilasyon (MV) için eşzamanlı sedasyon uygulaması da gerekmektedir. Sedasyon uygulaması hastaların bilinç takibini zorlaştırmakta ve tedavinin gecikmesine sebep olabilmektedir. Yüksek akım nazal kanül (HFNC) aracılı O<sub>2</sub> tedavisi solunum yetmezlikli hastaların tedavisinde yeni ve faydalı bir metoddur. HFNC uygulamasının; nazofarengial ölü boşluğu doldurduğu, yaklaşık 4-8 cmH<sub>2</sub>O düzeyinde pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP) sağladığı ve bu sayede rekrutment etkisi oluşturduğu, inspiratuvar rezistansı azalttığı gösterilmiştir.

Biz burada, TBI ve GKS <8 olan ekstubasyon sonrası HFNC ile O<sub>2</sub> tedavisi verdiğimiz olgumuzdaki deneyimimizi sunduk.

**Gereç ve Yöntem:** Atmış yaşında erkek hasta TBI sonrası GKS 14 olarak acil servise getirilmiş. 20 yıllık DM, HT, ve KOAH öyküsü olan hastanın GKS'nin 8'a gerilemesi ve solunumunun yüzeyleşmesi üzerine acil şartlarda entübe edilmiş. Hasta midazolam ve remifentanil sedasyonu ile MV desteğine alındı (SIMV-PC PEEP: 7 PS: 15). 3. gününde yeterli solunum eforu gözlemlendi, sedasyon kesildi ve ekstube edildi.

**Bulgular:** Takipte GKS 8 olması ve maske O<sub>2</sub> ile saturasyonlarının düşük seyretmesi sebebiyle HFNC ile (flow 50-30 Lmin-1, Fio<sub>2</sub>: 60-40%) oksijen desteği başladı. HFNC ile takiplerinde desature olmayan, nörolojik skoru düzelen, kooperasyon sağlanan hastanın (GKS:13) solunum sesleri üst zonlarda doğal, alt zonlarda azalmış olarak duyuldu. Hastanın sık aralıklarla nazal airwayi temizlendi, nazotakeal aspirasyon, tapotman ve postural drenaj uygulandı. 12. Günde HFNC desteği sonlandırıldı. Toplam 16 günlük YBU takibi sonunda hasta servise bilinç açık koopere, 2lt/dk O<sub>2</sub> desteğinde maske ile spontan solurken, S<sub>O</sub><sub>2</sub> %97, TA: 110/68, KTA: 94/dk olarak devir edildi.

Koruyucu ventilasyon, sedasyon uygulamaları ve erken mobilizasyondaki ilerlemelere rağmen, ekstubasyon sonrası hastaların %10-20'sinde re-entubasyon görülebilmektedir. Başarısız ekstübasyon; re-entübasyona, yoğun bakım ünitesi (ICU) ve hastanede uzamış kalış süresine ve maliyette artışa neden olarak mortalite ve morbiditenin artmasına neden olabilmektedir. Ekstübasyon sonrası desature olan hastalarda PaO<sub>2</sub>yi arttırmak için üç tür noninvaziv yöntem mevcuttur; konvansiyonel oksijen tedavisi, yüksek akımlı oksijen tedavisi ve non-invaziv ventilasyon (NIV).

Konvansiyonel oksijen tedavisi ile kıyaslandığında HFNC uygulaması, ekstübasyon sonrası oksijenasyonu artırır, bu hastalarda NIV'e alternatif olarak önerilmektedir. HFNC'nin diğer avantajları; re-entübasyon ve ventilatör ilişkili pnomoni gelişiminden korunma, erken dönemde yatak içi mobilize edilebilme, tapotmanın ve diğer solunum fizyoterapi yöntemlerinin rahatlıkla yapılabilmesi olarak sıralanabilir. Tüm bunlarla birlikte, yüksek re-entübasyon riski taşıyan hastalarda HFNC kullanımını destekleyici kanıtlar yetersizdir.

**Sonuç:** Ciddi TBI'de GKS düşüklüğü (<7-8) sebebiyle solunum desteği ihtiyacı olabilmekte, ancak MV için eşzamanlı sedasyon uygulaması da gerekmektedir. Sedasyon uygulaması hastaların bilinç takibini zorlaştırmaktadır. Bu hastalarda HFNC uygun bir yöntem olabilir. HFNC ile reentubasyon oranının azaldığı da akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Travmatik beyin hasarı, Yüksek akım nazal kanül, Sedasyon, Re-entübasyon

# POSTER BİLDİRİLER

P 04

## NADİR BİR BİRLİKTELİK: IGG4-İLİŞKİLİ MEZENTERİT VE ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ BİR OLGU

ÖZLEM PEHLİVAN, SİBEL OCAK SERİN, EZGİ ERSOY YEŞİL

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ, TÜRKİYE

**Amaç:** İmmünglobulin G4 (IgG4) ilişkili hastalık patogenezi tam aydınlatılmamış, kronik inflamatuvar bir sendromdur. En sık tutulanlar pankreas, hepatobiliyer sistem, tükürük bezleri, orbita ve lenf nodlarıdır. Tutulan organlarda tümöral kitle lezyonu, storiform fibrozis, obliteratif flebit ve IgG4 üreten plazma hücreleri bulunmasıyla karakterizedir. Literatürde Romatoid Artrit, Sjögren Sendromu ile ilgili veriler mevcutken AS ile birliktelik rastlanmamıştır.

Biz AS nedeniyle başlanan etanercept tedavisi altında iken progrese olarak tanı alan, IgG4 aracılı sklerozan mezenteritli olgumuzu sunduk.

**Gereç-yöntem:** 4 yıldır HLA B27 (+), grade 4 bilateral sakroiliit ile AS tanısı alarak takip edilen hastaya sülfasalazin 2x2 ve NSAİ tedaviye yanıt olmaması üzerine 3 yıl önce Anti TNF ajan etanercept tedavisi başlanmış. Etanercept tedavisinin 15. ayında her iki testiste şişme şikayeti ile başvuran hastanın tedavisine ara verildi. Bu dönemde karın ağrıları olan hastanın ESR:85 mm/h CRP: 6.7 mg/dl idi. BT'de asenden kolon medial bölümünde 4.5 cm çapında hiperdens yumuşak doku dansitesi olarak tanımlanan kitle, MR'da yer yer kontrast tutan fibrogranülomatöz süreç olarak yorumlandı. Hasta kolon malignitesi ön tanısı ile operasyona alındı. Çekum arkasında mezoya uzanan 4x5 cm'lik sert fikse kitle tespit edildi. Gonadal yapıların kitle içine girdiği, ureterin kitle ile yakın ilişkili olduğu ve kitlenin ileokolik mezoda tam kat tutulum gösterdiği vena cava inferiora kadar uzandığı görüldü.

**Bulgular:** Kitle eksizyonu ve sağ hemikolektomi yapılan hastanın patolojik incelemesinde mezenterik yağlı doku alanında belirgin fibrozisin eşlik ettiği lenfoid foliküller, artmış plazma hücreleri, obliteratif flebit ve multinükleer dev hücreler tespit edildi. CD20, CD3, Ki67 IgG4 hücreler 70/BBA izlenmiştir. Bu alanda IgG4(+)/IgG (+) hücre oranı >%50, immün boyamada CD34 vasküler yapılarda pozitif saptanmıştır. Patolojik tanı IgG4 ilişkili sklerozan mezenteritis saptandı. Plazma IgG4 4.57 (0.03-2.010) g/L bulundu. Hastaya metilprednisolon tedavisi başlandı, azatiyoprin eklenmesi ve steroid doz azaltılarak kesilmesi planlandı. Bu süreçte AS aktivasyonu gelişen hastaya tekrar etanercept tedavisi başlandı. Bir ya da daha fazla doku veya organda açıklanamayan büyüme gösteren, serum IgG4 düzeyi yüksek ve morfolojik olarak lenfosit ve IgG4 plazma hücresi infiltrasyonu, storiform fibrozis ile obliteratif flebit gösteren bir hastada IgG4-İH düşünülmelidir. Hastalık klinik belirti olmaksızın tesadüfen radyolojik ve patolojik bulgularla ortaya çıkabilir. Olgumuz ureter basısına bağlı bulgularla prezente olarak tanı almıştır. Glukokortikoidler birincil tedavi seçeneğini oluşturmaktadırlar. Steroide dirençli olgularda azatiyoprin ya da mifeprenolat gibi immünsupresif tedavi gündeme gelebilir. Tekrarlayan ya da refrakter hastalığı olan olgularda rituksimab ya da bortezumib tedavileri de önerilmektedir. Olgu sunumu olarak refrakter hastalarda tedavide Anti-TNF tedavi denenmiştir.

**Sonuç:** Bizim olgumuz AS birlikte olması ve hastalığın tedavisinde de denenen anti-TNF tedavi almakta iken progrese olup prezente olması bakımından ilginçtir. Literatürde AS ile birlikteliğe rastlanmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** IgG4-ilişkili mezenterit, ankilozan spondilit, Anti TNF

P 05

## TOFASİTİNİB TEDAVİSİ ALTINDA DERİ TUTULUMU İLE PREZENTE OLAN B HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

ÖZLEM PEHLİVAN, SİBEL OCAK SERİN, EZGİ ERSOY YEŞİL

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ, TÜRKİYE

**Amaç:** Romatoid artrit (RA), hematolojik komorbiditelerin sıklıkla izlendiği kronik inflamatuvar multisistemik bir hastalıktır. RA'da lenfoma ve lösemi riski orta derecede artmıştır. Neoplazi gelişmesinde immün sistemde regülasyon bozukluğu ve kronik immün aktivasyonun rolü olduğu düşünülmektedir. Tedavide kullanılan biyolojik ajanların da risk artışına sebep olduğu bilinmektedir. Janus kinaz (JAK) enzimini inhibe eden tofasinitibte de bu risk söz mevcuttur. Biz burada tofasinitib tedavisi altında deri tutulumu ile kendini gösteren diffüz high grade büyük B hücreli lenfoma tanısı koyulan olgumuzu sunduk.

**Gereç ve Yöntem:** 25 yıldır romatoid faktör pozitif RA tanısı ile takipli 65 yaşında kadın hasta 2 yıldır romatoloji polikliniğimizde izlenmektedir. RA için metotrexate, sulfasalazin, steroid ve leflunamid kullanmıştır. Tedaviye yanıtızlık nedeni ile 1 yıl süre ile adalimumab ve leflunamid kombinasyonu, yanıtızlığın devamı nedeni ile son 2 yıldır tofasinitib tedavisi almaktadır. Son 2 aydır sırtta 2 cm çaplı eritemli, düzgün yüzeyle, sert, dağınık yerleşimli nodüllerinin için dermatoloji tarafından değerlendirilen hastaya lezyondan biyopsi yapılmış, ancak hasta sonucunu almaya gelmemiştir.

**Bulgular:** Acil servise ateş ve genel durum bozulması nedeni ile başvuran hastanın BUN: 62 mg/dl, Kreatinin:1.8 mg/dl K: 5.7 WBC: 6.950, Hb: 6.4, MCV: 89, Plt: 318000 ve CRP: 9.3 mg/dl tespit edildi. Aktif kanama olmayan hastanın sorgulamasında oligüri ve disüri ve FM de; N: 112 /dk, TA: 100/63 mmhg, A: 38.5 C, SO2: 95 olarak ölçüldü. Suprapubik hassiyeti olan, TİT'de 3+ lökosit ve 1+ eritrositi bulunan hasta, ÜA: 11mg/dl, LDH: 1500 mg/dl olması, CRP 14 mg/dl ve procalcitonin 1.04 ng/ml 'e progrese olması üzerine anemi etyolojisi araştırılması, ABY, üriner enfeksiyon öntanıları ile servise yatırılıp antibiyoterapisi başlandı. Hastane kayıtlarında deri biyopsi sonucunun diffüz high grade büyük B hücreli lenfoma olarak uyarı verdiği ve patoloji raporunda CD20(+) BCL-2 (+), BCL6(+), CMYC %70 (+) sistemik büyük B hücreli lenfoma deri tutulumu olduğu görüldü. Bu dönemde tofasinitib tedavisi kesilen hastaya lenfoma için Ritüksimab-CHOP tedavisi planlandı. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılan hastanın aspirasyonunda normoselüler, kesintisiz olgunlaşması olan, lenfomonositer karakterde %6 atipik hücre ve eritroid seride megaloblastik değişimli kemik iliği izlendi. LDH 1664 mg/dl olan hastaya metilprednisolon 80 mg/gün başlandı. Ateşi gerileyen hastaya Ritüksimab ve R-CHOP kemoterapisi baslandı. CD20 baskılayıcı Ritüksimab RA tedavisinde de fayda etmektedir.

**Sonuç:** Tofasinitib RA'lı hastalarda T hücre ve diğer lökosit fonksiyonlarını azaltarak sinoviyal inflamasyon ve yapısal eklem hasarını azaltarak etki etmektedir. Tofasinitib ile tedavi edilen hastalarda lenfoma olguları gözlenmiştir. Yüksek hastalık aktivitesine sahip RA'de genel popülasyona kıyasla lenfoma gelişim riski daha yüksek olarak gözlemlenmiştir. Hastamızda lenfoma riskini artıran yüksek hastalık aktivitesi, metotrexate, adalimumab ve tofasinitib kullanımı mevcuttur. Ancak tofasinitib'in lenfoma gelişimine olan etkisi bilinmemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid artrit, Tofasinitib, B hücreli lenfoma,

# YAZAR DİZİNİ



## A

ACAR, HÜRTAN	203
AKARSU, MESUT	527
AKBAŞ, ENVER	452
AKIN, SEYDAHMET	566
AKKAN, TOLGA	616
AKSOY, HİLAL	178
AKSOY, HİLAL	623
AKTUĞLU, BURAK	182
ALADAĞ, NAZİRE	566
ALADAĞ, NAZİRE BAŞKURT	564
ALAGÜNEY, ELİF SEVİL	533
ALARSLAN, PINAR	416
ALTAY, MUSTAFA	499, 616
ALTOK, KADRIYE	481
ALTUNAL, ÇETİN	318
ALTUNKAYNAK, YAVUZ	440
ANATAÇA, GÜLDEN	523
ARKIN, FUNDA SEÇİK	122
ARMAĞAN, BERKAN	481
AŞÇIOĞLU, SİBEL	478
ATASOY, ALP	642
ATAŞ, NUH	534
ATAY, KADRI	418
ATIŞ, ÖZGE	592
AVCI, EMRE	545
AYAS, MELTEM TUĞÇE	175
AYAS, MELTEM TUĞÇE	536
AYAS, ZEYNEP ÖZÖZEN	608
AYAZ, TESLİME	496
AYCAN, SELİN	274
AYDEMİR, YASEMİN GÜL	515
AYDOĞAN, SÜMEYYE ARZU	487
AYKAÇ, VOLKAN	483

## B

BABAOĞLU, HAKAN	231, 618
BACAKOĞLU, AYLİN	527
BALCI, BELGİN PETEK	396
BALCI, CAFER	588
BALCI, CAFER	622
BALCI, FATMA BELGİN PETEK	599
BALİ, MUSA	634
BAŞAL, FATMA BUĞDAYCI	368
BAŞER, DUYGU AYHAN	532
BAŞER, DUYGU AYHAN	180
BAŞER, DUYGU AYHAN	480, 487, 536, 622, 623
BAŞGÖZ, BİLGİN BAHADIR	156
BİLALOĞLU, BURCU	530
BİLEN, AYŞEGÜL	200
BİLGİTEKİN, İREM	361
BİLGİN, EMRE	509
BİLGİN, ESRA	509
BİLGİN, MUZAFFER	558
BOZBAŞ, GÜLNUR TAŞÇI	507
BOZKUŞ, YUSUF	466
BULUR, ATILLA	356
BULUR, ATILLA	594, 597

BULUR, OKTAY	470
BÜLBÜL, SELDA	619
BÜRKÜK, SUNA	83
BÜYÜKKURT, ELİF	528

## C

CANBAKAN, BAŞOL	550
CANKURTARAN, MUSTAFA	532
CANKURTARAN, MUSTAFA	487, 536, 622, 623
CANPOLAT, ASENA GÖKÇAY	563
CELAYİR, MELİS	93
CELER, ÖZGEN	510

## C

ÇAKIR, BAŞAK	307
ÇAKIROĞLU, TUĞBA	542
ÇALIM, ASLIHAN	89
ÇALIŞKAN, HATİCE	426
ÇALIŞKAN, HATİCE	530
ÇAVUŞOĞLU, CAĞATAY	530
ÇAVUŞOĞLU, CAĞATAY	73
ÇELEBİ, ULUFER	407
ÇELİK, BÜLENT	481
ÇELİK, HAMİT	611
ÇELİK, HAMİT	581, 609
ÇETİN, ELİF GÜVEN	291
ÇETİN, HÜSEYİN	91
ÇİFTÇİLER, RAFİYE	472, 474
ÇORAPÇIOĞLU, DEMET	563

## D

DAĞDEVİREN, MURAT	498, 499, 616
DAĞLI, ÖZGÜR	432
DEĞİRMENCİ, SEDAT	221
DEMİRCİ, AYŞE	371
DEMİREL, ESRA ACIMAN	398
DEMİREL, FEVZİ	585
DEMİREL, NACİYE	299
DEMİR, İSMAIL	459
DEMİRKAN, FATİH	527
DEMİR, ÖZGÜR	513
DENİZ, OLGUN	54
DENİZ, OLGUN	525
DERİCİ, ÜLVER	481
DİLEKÇİ, ESRA NUR ADEMOĞLU	511
DİNÇER, AYŞE BAHAR KELEŞOĞLU	225
DİNÇER, HİLMİ ANIL	546
DİRİCAN, ADEM	538
DOĞAN, TOLGA	381
DOĞRUL, RANA TUNA	530
DOĞRUL, RANA TUNA	21
DÖVENTAŞ, ALPER	438
DÖVENTAŞ, YASEMİN E.	642
DURCAN, EMRE	189
DURCAN, GİZEM	243

## E

EKİNCİ, İSKENDER	449, 523
------------------	----------

ERASLAN, EMRAH	577
ERASLAN, PINAR	553
ERDAL, SEHER KIRAZ	535
ERDEMİR, ZEHRA	507
ERDEN, AYÇA SERAP	335
ERDOĞAN, KÜBRA	619
ERDOĞAN, MURAT	340
ERSOY, CANAN	516
ERTEM, DEVRİMSEL HARİKA	587
ERTEN, YASEMİN	481
ERTUĞRUL, DERUN TANER	616
ESİN, AYLA	560
ESKİN, FATİH	650
EŞME, MERT	58, 461
EŞMEN, SERPİL ERGÜLÜ	615
EYLEM KARATAY	458

## F

FIRAT, SEVDE NUR	286
------------------	-----

## G

GENCER, FATMA KETENCİ	486
GENCER, MUZAFFER	617
GİBYELİ, DİLEK	267
GÖK, AYFER KAYA	467, 469
GÖKDEMİR, BAHATTİN	624
GÖKDEMİR, ÖZDEN	600
GÖKDEN, YASEMİN	28
GÖKER, BERNA	530
GÖKREM, MANOLYA	583
GÖNÜLALAN, GÜLSÜM	589, 590
GÖNÜL, İPEK İŞİK	481
GÖRGÜN, DİDEM	64
GÜLLÜ, SEVİM	577
GÜMÜŞ, MELTEM	576
GÜNDÜZ, TUNCAY	216
GÜNEY, BAŞAK ÇAKIR	592
GÜNEY, ENGİN	507
GÜNGÖREN, ORHAN	170
GÜR, CEREN	304
GÜRER, GÜLCAN	507
GÜRKAN, GÖKHAN	451
GÜRLER, MÜJGAN	511
GÜRSOY, GÖRKEM TURAL	402

## H

HALİLOĞLU, ÖZLEM	435
HARMANCI, KADİR	149
HAZNEDAROĞLU, İBRAHİM C.	474
HELVACI, KANAN	650

## İ

İLERİ, İBRAHİM	117
İLERİ, İBRAHİM	530
İLHAN, ABDULLAH	102
İLHAN, BİRKAN	23
İLİK, FAİK	586, 587
İYİDİR, ÖZLEM TURHAN	466
İYİGÜN, ÖZGÜN	538



## K

KALKAN, AHMET TOYGAR	568
KALYONCU, UMUT	509
KAMİLÇELEBİ, NURDAN	617
KAPLAN, MUSTAFA	592
KARA, ALİ VEYSEL	648
KARABULUT, ALPASLAN	545
KARAÇAY, ERTAN	556
KARADEMİR, SEDAT	527
KARAKAYA, PINAR	620
KARAKILIÇ, ERSEN	508
KARANFİL, FEYZA ÇALIŞ	48
KARANFİL, MUSTAFA	51
KARATOPRAK, KADİRCAN	508
KARCI, ALPER ÇAĞRI	280
KARCI, EBRU	351
KARIŞMAZ, KADİR	311
KAŞKARİ, DERYA	257
KAYAHAN, NESLİHAN	618
KESKİN, AHMET ONUR	607
KESKİN, ÇAĞLAR	511, 513
KESKİN, LEZAN	535
KESKİN, ÖZCAN	566
KILIÇ, CENGİZ	532
KILIÇ, LEVENT	347, 509
KILINÇER, AYSEL	458
KIRNAP, NAZLI GÜLSOY	466
KOCA, ARZU OR	499, 616
KOCABAŞ, GÖKÇEN ÜNAL	219
KOCA, BÜLENT	531
KOCA, MELTEM	86, 251
KOÇAK, FATMA ÖZGE KAYHAN	284, 624, 634
KOÇ, DENİZ ÖĞÜTMEN	36
KOÇ, GÖNÜL VARAN	378
KOÇHAN, KORAY	642
KUNDAKTEPE, BERRİN PAPİLA	502

## M

MAViŞ, OSMAN	570
METİN, OLGA	324
MIHÇI, ÖZGE	173, 623
MUNGAN, SEMRA ÖZTÜRK	389

## O

OCAK, ÖZGÜL	579, 581
OCAK, ÖZGÜL	254
OKAY, MUFİDE	229

## Ö

ÖNAL, UĞUR	644
ÖNEÇ, KÜRŞAD	481
ÖZAKIN, OĞUZ	584
ÖZBEY, ZEMZE	480
ÖZCEYLAN, GÖKMEN	603
ÖZDEMİR, FATMA	584
ÖZDEMİR, FATMA	617
ÖZDEMİR, GÖKNUR	535
ÖZDEMİR, ÖZLEM	527

ÖZDEMİR, SETENAY DİLARA	622
ÖZDEMİR, SONAY	486, 531
ÖZDEMİR, SONAY	504
ÖZGÜR, YASEMİN	566
ÖZKAN, BUĞRA	240
ÖZKAYA, GÜVEN	516
ÖZKAYA, ŞEVKET	538
ÖZMERT, ELİF N.	536
ÖZSÜREKÇİ, CEMİLE	530
ÖZTOP, KENAN EVREN	483
ÖZTÜRK, BİROL	125
ÖZTÜRK, SERTAÇ	295
ÖZÜTÜRK, BENGÜ	584

## P

PAMUKÇUOĞLU, MERVE	464
PAŞAOĞLU, HATİCE	481
PAŞAOĞLU, ÖZGE TUĞÇE	481
PEHLİVAN, ÖZLEM	653, 654
PEYNİRCİ, HANDE	328, 516, 523
POLAT, HATİCE BEYAZAL	496
POTUROĞLU, ŞULE	642

## R

RAHATLI, SAMED	643
----------------	-----

## S

SAÇKAN, FATİH	589
SAĞLAM, EMEL	183
SALMAN, HACER	569
SARAÇ, ZELİHA FULDEN	451
SATILMIŞ, MERT	164
SATIŞ, HASAN	618
SELÇUK, ALİ	385
SERİN, SİBEL OCAK	652, 653, 654
SEVİNÇ, CAN	528
SEVİN, İSMAİL ERTAN	451
SEYHAN, SERHAT	621
SOP, GÜLTEN	624
SÖNMEZ, CEMİL İŞİK	480

## Ş

ŞAHİN, EDA GÜL	160
ŞAHİN, ÖZLEM	608
ŞEHİRLİOĞLU, SERPİL	469
ŞENDUR, AYŞE	80, 478
ŞENTÜRK, EVREN	560

## T

TANRIÖVER, MINE DURUSU	478
TAŞAR, PINAR TOSUN	205, 527, 528
TAŞKALDIRAN, İŞILAY	256
TAŞKIN, UĞUR	139
TAŞKIRAN, BENGÜR	329
TAŞKIRAN, EMİN	451
TAŞTAN, YEŞİM ÖNAL	592
TEKİN, MELİSA ŞAHİN	558
TEKİN, NİL	248
TORGUTALP, MURAT	262

TÜRE, H. SABİHA	415, 506
TÜRKMEN, AYGEN	467
TÜRKMEN, ERCAN	345
TÜRKMEN, ÜLKÜ AYGEN	469
TÜRKMEN, ÜLKÜ AYGEN	584

## U

UÇAR, YELDA	111
UNCU, GÜLGÜN	607, 608
UYAR, MELTEM	196
UYAROĞLU, OĞUZ ABDULLAH	500
UZAR, TUĞÇE	538
UZUNKÖPRÜ, CİHAT	614
UZ, UZDAN	562

## Ü

ÜNEK, TARKAN	527
ÜNSAL, PELİN	525
ÜNÜBOL, AYŞE İYİYAPICI	507, 651
ÜNÜBOL, MUSTAFA	507, 651
ÜNVERDİ, ELİF HİLAL	532
ÜNVERDİ, ELİF HİLAL	162

## V

VARAN, HACER DOĞAN	71
VARAN, ÖZKAN	57
VARIM, CEYHUN	483
VARIŞLI, BEHÇET	581

## Y

YAKAN, SAVAŞ	603
YAMAK, MEHMET	479
YAPRAK, BÜLENT	621
YARDIM, AHMET	611
YAŞAR, MEHMET	534
YAVUZ, BURCU BALAM	461, 525, 622
YAZAR, HÜLYA OLGUN	488
YAZAR, TAMER	488, 495
YENİCE, MUSTAFA GÜRKAN	555
YEŞİL, EZGİ ERSOY	653, 654
YEŞİLLİK, SAİT	476
YILDIRIM, FUNDA	77
YILDIRIM, FUNDA	530
YILDIZ, FATİH	553
YILDIZ, FATİH	548
YILDIZ, JALE	550
YILMAZ, ŞEREF RAHMİ	487
YILMAZTÜRK, MUSTAFA HAKAN	209, 570
YORULMAZ, GÖKNUR	533, 558, 559, 568
YURDAKONAR, MUSTAFA KUTLUHAN	167
YURTOĞULLARI, ŞÜKRAN	137
YÜKSEL, BURCU	556, 557
YÜKSEL, FAİZE	527
YÜRÜYEN, MEHMET	199

## Z

ZAHİROĞLU, YELİZ	591
------------------	-----

## KONGRE SEKRETERYASI



**Prof. 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**