



# 6. İlaç ve Tedavi Kongresi

“Akılcı İlaç Kullanımı”

22 - 26 Eylül 2021

Concorde Kongre Merkezi - Bafra, KKTC



**ELEKTRONİK KİTAP**

# İÇİNDEKİLER

<b>KONUŞMA METİNLERİ</b>	<b>21</b>
RADYOTERAPİ VE İMMÜNÖTERAPİ AHMET KÜÇÜK	23
ALERJİDE İMMÜNÖTERAPİ ALİ SELÇUK	27
HİPERPARATİROİDİLİ HASTAYA YAKLAŞIM ALPASLAN KARABULUT	30
ANKİLOZAN SPONDİLİT TEDAVİSİNDE İLAÇLARIN ETKİNLİĞİ ALPER SARI	32
OBEZİTE MEDİKAL TEDAVİ PRATİK NOKTALAR ARZU BİLEN	34
DİREKT ORAL ANTİKOAGÜLANLAR (YENİ NESİL ORAL ANTİKOAGÜLANLAR), KİME VERELİM? NE ZAMAN VERELİM? ARZU OKYAR BAŞ	38
DİYABETİK HASTADA NUTRİSYONEL DESTEK ÜRÜNÜ SEÇİMİ AYŞE DİKMEER	44
MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE MONOKLONAL ANTİKORLAR AYSUN ÜNAL	46
ROMATİZMAL HASTALIKLARDA FERTİLİTE VE AİLE PLANLAMASI AYŞE BAHAR KELEŞOĞLU DİNÇER	53
DİPEPTİDİL PEPTİDAZ (DPP)-IV İNHİBİTÖRLERİ BENGÜR TAŞKIRAN	56
ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA İLAÇLARIN GÜVENLİĞİ BERKAN ARMAĞAN	61
DİYASTOLİK KAN BASINCI SINIRI NE OLMALI? BİLGİN BAHADIR BAŞGÖZ	63
SARKOPENİ TEDAVİSİ, ELİMİZDE NE VAR? ÇAĞATAY ÇAVUŞOĞLU	69
ERGENLERDE POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISI VE YÖNETİMİ ÇAĞCIL YETİM	72
ORAL NÜTRİSYON ÜRÜNLERİNDE TEDAVİ İZLEMİ, SIK GÖRÜLEN YAN ETKİLER VE YAN ETKİLERİN YÖNETİMİ CANSU ATBAŞ	77
METABOLİK SENDROM HASTASINA YAKLAŞIM CEREN GÜR	84
OBEZİTE TEDAVİSİNDE GÖZDEN KAÇAN NOKTALAR ÇETİN ALTUNAL	87
MYASTENİA GRAVİS'TE YENİ TEDAVİLER DAMLA ÇETİNKAYA	97
GERİATRİK HASTALARDA TİROİD HASTALIKLARI VE TEDAVİSİ DERYA ARĞUN	99
GEBELİK VE LAKTASYON DÖNEMİNDE NEFROLOJİK AÇIDAN İLAÇ KULLANIMI DİLEK GIYBELİ	105
NSCLC'DE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER DÜRİYE ÖZTÜRK	110

# İÇİNDEKİLER

GASTRİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER EBRU KARCI	118
OBEZİTE TEDAVİSİNDE İLAÇ GÜVENLİĞİ EMRE DURCAN	122
AKROMEGALİK HASTAYA YAKLAŞIM M. EMRE URHAN	128
İBS TEDAVİSİNDE PROBİYOTİKLER ENVER AKBAŞ	131
YAŞLIDA BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI ESRA KAYACAN ERDOĞAN	140
İLERİ EVRE PARKİNSON HASTALIĞINDA TEDAVİ E. ESRA OKUYUCU	144
YAŞLI HASTAYI KISITLI ZAMANDA HIZLI DEĞERLENDİRME FATMA ÖZGE KAYHAN KOÇAK	146
SGLT2 İNHİBİTÖRLERİ KALBİ KORUR MU? FERDA SEVİMLİ	152
ADRENAL İNSİDENTALOMAYA YAKLAŞIM FETTAH ACIBUCU	156
PARKİNSON HASTALIĞINDA CİHAZ DESTEKLİ TEDAVİLER FİGEN TOKUÇOĞLU	157
OSTEOPOROZ TEDAVİSİNDE DENOSUMAB KULLANIMI: ARTILAR, EKSİLER FİLİZ MERCANTEPE	163
ENDOFTALMİ VE TEDAVİSİ FULYA DUMAN	168
KOENZİM Q10 FUNDA YILDIRIM	175
PSİKOTROPLARA BAĞLI PROLAKTİN YÜKSEKLİĞİ GİZEM DURCAN	178
TIBBİ DERGİLERDE SCİENTOMETRİCS VE KANITA DAYALI BİR KULLANIM ÖNERİSİ GÖKHAN TAZEGÜL	183
ALZHEİMER HASTALIĞINDA MEMANTİN (C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> N·HCL) KULLANIMI GÖRKEM TUTAL GÜRSOY	187
KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİNDE ARNİ (ANİJOTENSİN RESEPTÖR NEPRİLİSİN İNHİBİTÖRÜ) ENDİKASYONLARI HABİBE KAFES	189
İMMÜNÖNÜTRİSYON ÜRÜNLERİ HANGİ HASTALARDA NASIL KULLANMALI? HACER DOĞAN VARAN	190
SODYUM GLUKOZ TAŞIYICI (TRANSPORTİR)-2 İNHİBİTÖRLERİ (SGLT-2İ) HANDE PEYNİRCİ	193
ASPİRİN KİME? NE ZAMAN, HANGİSİ? İBRAHİM İLERİ	197
KLADRİBİN KİME? NE ZAMAN? NASIL? İPEK GÜNGÖR DOĞAN	200
LYME HASTALIĞI TEDAVİSİ KAMURAN TÜRKER	201

# İÇİNDEKİLER

YAŞLILARDA ANTİKOAGÜLAN KULLANIMI KÜRŞAT AKBUĞA	206
SVH HASTASINDA BESLENME LEVENT ÖCEK	211
PALYATİF BAKIMDA MALNÜTRİSYON TEDAVİSİ MEHMET YÜRÜYEN	214
OMEGA-3: KİME? NE ZAMAN? NE KADAR? MELTEM KOCA	215
GLP ANALOGLARI HANGİ VAKALARDA SIK TERCİH EDİYORUM? MERİÇ COŞKUN	220
GERİATRİK HASTADA MALNUTRİSYON TEDAVİSİ MERT EŞME	226
GİNSENG MERVE GÜNER OYTUN	229
SELENYUM; ANTİOKSİDAN FONKSİYONU OLAN BİR ULTRA-ESER ELEMENT MERVE HAFIZOĞLU	233
MANTLE HÜCRELİ LENFOMADA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ MÜFİDE OKAY ÖZGEYİK	238
GAUCHER HASTALIĞI MURAT ALADAĞ	240
GEBELİK VE VENÖZ YETMEZLİK MURAT ALAN	241
KAN GAZI DEĞERLENDİRMESİ MURAT ERDOĞAN	245
HİPOFİZER İNSİDENTALOMALI HASTAYA YAKLAŞIM MUSTAFA AYDEMİR	251
İBH TEDAVİSİNDE GÜVENLİK VE YAN ETKİLER MUSTAFA KAPLAN	254
DİYABET İLAÇLARI VE RENAL KORUMA MUSTAFA SEVİNÇ	258
OTOİMMUN HEMOLİTİK ANEMİDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI NACİYE DEMİREL	260
OPIOİDLER OLGUN DENİZ	266
MİGREN TEDAVİSİNDE İLAÇ YAN ETKİLERİ ÖZGE ÖCEK	267
DPP4 İNHİBİTÖRLERİ: ARTILAR EKSİLER ÖZGE TİMUR	273
METASTATİK HORMON RESEPTÖR (HR) POZİTİF İNSAN EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ 2-NEGATİF (HER-2 ) MEME KANSERİ HASTALARDA CDK4/6 İNHİBİTÖRLERİNİN TEDAVİDEKİ YERİ ÖZGÜR AÇIKGÖZ	278
DMARD KULLANIMINDA NELERE DİKKAT EDİLMELİ? ÖZKAN VARAN	282
NÖROPATİK AĞRI TEDAVİSİNDE İLAÇ SEÇİMİ ÖZLEM ERGİN BETON	284

# İÇİNDEKİLER

N- ASETİLSİSTEİN ÖZLEM KARARSLAN CENGİZ	287
TİROİD İLAÇLARI PRATİK NOKTALAR PELİN ÜNSAL	290
SİTAGLİPTİN ARTILAR EKSİLER NEYE GÖRE SEÇELİM? PINAR ALARSLAN	294
PREHİPERTANSİYON NE KADAR ÖNEMLİ? NE YAPMALIYIZ? PINAR YILDIZ	296
PALYATİF BAKIM VE DELİRYUM YÖNETİMİ PINAR TOSUN TAŞAR	298
EPİLEPSİ TEDAVİSİNDE GÜNCEL DURUM PINAR UZUN USLU	304
KBY HASTASINDA NÜTRİSYONEL DESTEK ÜRÜNÜ SEÇİMİ RANA TUNA DOĞRUL	308
GLİKLAZİD ARTILAR EKSİLER RÜMEYSA SELVİNAZ EROL	310
PRİMER İMMUN YETMEZLİKLERDE TANI VE TEDAVİ SAİT YEŞİLLİK	311
SİNİR BİLİM VE YAPAY ZEKA SEMA GÜL TÜRK	314
MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ SEMRA Ö. MÜNGAN	318
HİPERTİROİDİDE İLAÇLARI NEYE GÖRE SEÇİYORUZ ? NELERE DİKKAT EDELİM? SEMRA ÖZTÜRK	324
AĞRIDA KOLLAJEN VE BENZERİ ÜRÜNLER SERDAR CEYLAN	328
HELİCOBACTER PYLORİ TEDAVİSİNDE FİTOTERAPİ DESTEKLERİ SERDAR ÖZGÜÇ	331
TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANISI KONULMUŞ MODY TİP 2 VAKASI SERDAR ŞAHİN	336
GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE NÖROŞİRÜRJİDEKİ TEKNOLOJİLER STEREOTAKSİ SERKAN DÜLGER	339
PROLAKTİNOMALI HASTAYA YAKLAŞIM SUAT ŞEN	342
NÖROBİLİM VE DİJİTALLEŞME SÜMEYYE KOÇ	344
KEMİK İLİĞİ ÖDEMİ SENDROMUNDA MEDİKAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ MUHAMMED TAHA DEMİR	352
FEBRİL NÖTROPENİYE YAKLAŞIM TOLGA DOĞAN	356
SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ KULLANIMINDA GELİŞEN ÖGLİSEMİK DİYABETİK KETOASİDOZ UĞUR KİMYON	360
ATRİAL FİBRİLASYON (AF) UĞUR TAŞKIN	365

# İÇİNDEKİLER

ROTATOR MANŞET YARALANMALARINA EŞLİK EDEN HUMERUS BAŞI KİSTİK DEĞİŞİKLİKLERİNİN MR İLE DEĞERLENDİRİLMESİ	375
UMUT HASAN KANTARCI	
GEBELİKTE EPİLEPSİ MEDİKAL SEÇENEKLER	379
YASEMİN ALAN	
HİPOTİROİDİZM İLAÇLARINDA NELERE DİKKAT EDELİM	383
YASİN ŞİMŞEK	
HMB ARTILAR EKSİLER	385
YELDA ÖZTÜRK	
ÇİNKO	389
ZEYNEP KAHYAOĞLU	
<b>SÖZLÜ BİLDİRİLER</b>	<b>399</b>
<b>DİZİN</b>	<b>550</b>

# BİLİMSEL PROGRAM

22 Eylül 2021, Çarşamba

A Salonu

**15:00-16:00** **Farklı Hastalıklarda Malnütrisyon Tedavisi**  
**Oturum Başkanları: Pınar Soysal, Hacer Doğan Varan**  
İmmünonütrisyon Ürünleri Hangi Hastalarda Nasıl Kullanılmalı? - **Hacer Doğan Varan**  
Diyabetik Hastada Nütrisyonel Destek Ürünü Seçimi - **Ayşe Dikmeer**  
KBY Hastasında Nütrisyonel Destek Ürünü Seçimi - **Rana Tuna Doğrul**  
Malnütrisyon Ürünlerinde (ONS) Tedavi İzlemi Nasıl Olmalı? Oral Nütrisyon Ürünlerinde  
Tedavi İzlemi, Sık Görülen Yan Etkiler ve Yan Etkilerin Yönetimi **Cansu Atbaş**

**16:00-16:15** **Kahve Molası**

**16:15-17:15** **İlaç ve Tedaviye Farklı Bakışlar**  
**Oturum Başkanları: Cafer Balcı, Meltem Koca**  
Oral Nütrisyon Destek Ürünlerini Tanıyalım, Reçete Edelim, Önerelim - **Cafer Balcı**  
HMB Artılar Eksiler - **Yelda Öztürk**  
Omega 3 Kime? Ne Zaman? Ne Kadar? - **Meltem Koca**  
Direkt Oral Antikoagülanlar (Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar), Kime Verelim? Ne Zaman  
Verelim? - **Arzu Okyar Baş**

**17:15-17:30** **Açılış**  
**Ayşe Dikmeer**  
**Mustafa Cankurtaran**

# BİLİMSEL PROGRAM

22 Eylül 2021, Çarşamba

B Salonu

**13:30-14:30** **Sık Kullanılan İlaçlar, Pratik Öneriler**  
**Oturum Başkanları: Duygu Ayhan Başer, Rana Tuna Doğrul**  
Opioidler - **Olgun Deniz**  
Ağrıda Kollajen ve Benzeri Ürünler - **Serdar Ceylan**  
Tiroid İlaçları Pratik Noktalar - **Pelin Ünsal**  
Aspirin Kime? Ne Zaman, Hangisi? - **İbrahim İleri**

**14:30-15:00** **Kahve Molası**

**15:00-16:00** **Olgularla Sık Kullanılan İlaçlarda 10 Dakikalık Mesajlar**  
**Oturum Başkanları: Sabri Şen, Olgun Deniz**  
Selenyum; Antioksidan Fonksiyonu Olan Bir Ultra-Eser Element **Merve Hafızoğlu**  
Koenzim Q10 - **Funda Yıldırım Borazan**  
Çinko - **Zeynep Kahyaoğlu**  
Ginseng - **Merve Güner Oytun**  
Alfa-Lipoik Asit - **Süheyla Çöteli**

**16:00-16:15** **Kahve Molası**

**16:15-17:15** **Reçeteye Pratik Öneriler, Nelere Dikkat Edelim?**  
**Oturum Başkanları: Tahir Yoldaş, Hilal Aksoy**  
Teriparatid - **Remzi Bahşi**  
DMARD Kullanımında Nelere Dikkat Edilmeli? - **Özkan Varan**  
Asetilsistein - **Özlem Karaarslan**  
İyota Dair - **Elif Hilal Ünverdi**  
C Vitamini: Doğrular, Yanlışlar- **Özge Mihçı**



# BİLİMSEL PROGRAM

22 Eylül 2021, Çarşamba

C Salonu

13:30-14:30

**Nöropsikiyatride Akılcı İlaç Kullanımı İçin Öneriler**

**Oturum Başkanları: Hülya Yıldız Bayar, Gizem Durcan**

Antipsikotik İlaç Seçimi - **Arzu Hisarvant**

Psikotropalara Bağlı Prolaktin Yüksekliği - **Gizem Durcan**

14:30-15:00

Kahve Molası

15:00-16:00

**Sahadan Klinik Pratik Yaklaşımlar**

**Oturum Başkanları: Kamuran Türker, Funda Sağlam**

Hematüriye Yaklaşım - **Funda Sağlam**

Lyme Hastalığı Tedavisi - **Kamuran Türker**

DPP-4 İnhibitörleri Artılar Eksiler - **Özge Timur**

16:00-16:15

Kahve Molası

16:15-17:15

**Sık Yaşanan Durumlara Pratik Bakış**

**Oturum Başkanları: Emre Hafızoğlu, Ayşe Dikmeer**

Kanser Tarama Testleri-Kolon Kanseri - **Emre Hafızoğlu**

Diyabette Acil Hiperglisemiye Yaklaşım **Kıymet Tuna**

Hiponatremi Pratik Noktalar - **Taner Aydın**

Diyabet ve Egzersiz - **Zeynep Altın**

# BİLİMSEL PROGRAM

23 Eylül 2021, Perşembe

## A Salonu

**09:00-10:00** **Kardiyovasküler Güncelleme 2021**  
**Oturum Başkanları: Arif Yüksel, Burcu Balam Doğu**  
Hipertansiyon Tedavisi 2021 - **Mustafa Arıcı**  
Dislipidemi Tedavisi 2021 - **Ahmet Temizhan**

**10:00-10:15** **Kahve Molası**

**10:15-11:35** **İlaç Atölyesi-I Tip2 DM Tedavisinde Kardiyorenal Korumanın Önemi**  
**Oturum Başkanları: Enver Atalar, Kubilay Ükinç**  
SGLT-2/DPP-4/GLP-1: Diyabet Tedavisini Nasıl Değiştirdi? - **Kubilay Ükinç**  
Tip2 Diyabet İlaçları Kardiyak Koruma-Güvenlik - **Enver Atalar**  
Diyabet İlaçları ve Renal Koruma - **Mustafa Sevinç**

**11:35-11:45** **Kahve Molası**

**11:45-12:15** **Uydu Sempozyumu**  
**Geçmişten Geleceğe İnsülin Hayat Kurtaran Keşif 100 Yaşında**  
**Oturum Başkanı: İlhan Yetkin**  
İnsülinin 100 Yıllık Sürecinde Hekim ve Hasta Deneyimleri  
**Kubilay Ükinç**



**12:15-14:00** **Öğle Yemeği**

**14:00-15:00** **İlaç Atölyesi-II İnsülin Atölyesi**  
**Oturum Başkanları: İbrahim Şahin, Özgür Demir**  
Bazal İnsülin - **Okan Sefa Bakiner**  
Hazır Karışım ve Koformulasyon İnsülinler - **Özgür Demir**  
Bazal Bolus Tedaviler - **İbrahim Şahin**

**15:20-15:30** **Kahve Molası**

**15:30-16:30** **Panel: Diyabette Yeni İlaçlarda Deneyimler**  
**Oturum Başkanları: İlhan Yetkin, Mine Adaş**  
Dulaglutid - **Alev Altınova**  
U300 - **Reyhan Ersoy**  
Degludec - **Meral Mert**

**16:30-16:45** **Kahve Molası**

**16:45-17:45** **Gastroenteroloji Paneli 2021**  
**Oturum Başkanları: Osman Ersoy, Reşat Dabak**  
İBS İlaçları Tecrübelerim - **Reşat Dabak**  
Kime Ne Zaman Ne Kadar Hangi Probiyotik? - **Onur Keskin**  
İBH Tedavisinde Güvenlik ve Yan Etkiler - **Mustafa Kaplan**  
Gaucher Hastalığı - **Murat Aladağ**  
PPI Doğrular Yanlışlar - **Nurten Küçükmetin**

**17:45-18:45** **Sözlü Bildiriler**  
**Oturum Başkanları: Hasan Basri Canpolat, Merve Güner Oytun**

# BİLİMSEL PROGRAM

23 Eylül 2021, Perşembe

## B Salonu

09:00-10:00

**Panel: Farklı Alanlar-İlaçlar Branşlar**

**Oturum Başkanları: Pınar Yıldız, Ünal Sarıkabadayı**

Prehipertansiyon: Ne Kadar Önemli Ne Yapmalıyız? - **Pınar Yıldız**

Trigliserid Yüksekliği ve Tedavisi - **Selçuk Yaylacı**

Akromegalik Hastaya Yaklaşım - **Emre Urhan**

Gastrik Nöroendokrin Tümörler - **Ebru Karcı**

Birinci Basamakta Pnömoni - **Mert Satılmış**

KOAH ve COVID-19 - **Mustafa Kutluhan Yurdakonar**

10:00-10:15

**Kahve Molası**

10:15-11:35

**Sözlü Bildiriler**

**Oturum Başkanları: Serdar Ceylan, Duygu Ayhan Başer**

12:15-14:00

**Öğle Yemeği**

14:00-15:00

**Sözlü Bildiriler**

**Oturum Başkanları: Zeynel Abidin Erbesler, Hilal Aksoy**

15:20-15:30

**Kahve Molası**

15:30-16:30

**Kardiyovasküler İlaçlarda Kısa Kısa Püf Noktalar**

**Oturum Başkanları: Burcu Balam Doğu, Mert Satılmış**

Yaşlıda Antikoagülan Kullanımı - **Kürşat Akbuğa**

YOAK Kullanımında Nelere Dikkat Edelim? - **Uğur Taşkın**

Hipertansiyon Tedavisinde Yaşam Tarzı ve Egzersizin Önemi **Erman Özdemir**

Kalp Yetmezliği Tedavisinde ARNİ Endikasyonları - **Habibe Kafes**

16:30-16:45

**Kahve Molası**

16:45-17:45

**Sahadan Pratiğe Yansımalar**

**Oturum Başkanları: Sevnaz Şahin, Oğuzhan Zengin**

Pioglitazon Kullanımında Nelere Dikkat Edelim? - **Kadir Harmancı**

Parenteral Demir Tedavisi - **Kadir Karışmaz**

Gliklazid Artılar Eksiler - **Rümeysa Selvinaz Erol**

Hipertiroidide İlaçları Neye Göre Seçiyoruz ? Nelere Dikkat Edelim? - **Semra Özkan Öztürk**

İnkontinans Tedavisinde Yeni Ne Var? - **Mete Kilciler**

17:45-18:45

**Sözlü Bildiriler**

**Oturum Başkanları: Meltem Gümüş, Pelin Ünsal**

# BİLİMSEL PROGRAM

24 Eylül 2021, Cuma

## A Salonu

**09:00-10:00** **Panel: Nörolojik Hastalarda Pratik Mesajlar**  
**Oturum Başkanları: Figen Tokuçoğlu, Banu Tamam**  
Nörolojide Botoks Kullanım Alanları - **Haluk Gümüş**  
Nöropatik Ağrı Tedavisinde İlaç Seçimi - **Özlem Beton**  
Parkinson Hastasında Cihaz Destekli Tedaviler - **Figen Tokuçoğlu**  
Epilepsi Tedavisinde Güncel Durum - **Pınar Uzun Uslu**  
Nörolojide Girişimsel Tedavi - **Anıl Tamburoğlu**

**10:00-10:15** **Kahve Molası**

**10:15-11:30** **Panel: Obezite 2021**  
**Oturum Başkanları: Arif Yüksel, Yasin Şimşek**  
Obezite, Diyetler, Doğrular, Yanlışlar - **Oğuz Abdullah Uyaroğlu**  
Obezite İlaçları Etkinlik ve Güvenlik - **Kemal Ağbaht**  
Liraglutid Artılar Eksiler - **Kamile Gül**  
Obezitede Cerrahi Tedavi - **Bariş Bayraktar**

**11:30-11:45** **Kahve Molası**

**11:45-12:45** **Panel: Birlikte Kısaca Hatırlayalım**  
**Oturum Başkanları: Filiz Yıldırım, Gökçen Ünal Kocabaş**  
Hipertiroidizm İlaçlarında Nelere Dikkat Edelim? - **Gökçen Ünal Kocabaş**  
GLP-1 Analogları Hangi Vakalarda Sık Tercih Ediyorum? - **Meriç Coşkun**  
SGLT-2 İnhibitörleri Kalbi Korur mu? - **Ferda Sevimli**  
Hipotiroidizm İlaçlarında Nelere Dikkat Edelim? - **Yasin Şimşek**  
Endoftalmi ve Tedavisi - **Fulya Duman**

**12:45-14:00** **Öğle Yemeği**

**14:00-15:20** **Farklı Alanlar-Farklı Görüşler, Eve Mesajlar**  
**Oturum Başkanları: Selçuk Yalçın, Pınar Karakaya**  
Diyabette SGLT-2 İnhibitörleri Günlük Pratiğimi Nasıl Etkiledi? - **Özgür Er**  
Obezitede Cerrahiye Alternatif Medikal Tedaviler Olabilir mi? - **Lezan Keskin**  
Febрил Nötropeniye Yaklaşım - **Tolga Doğan**

**15:20-15:30** **Kahve Molası**

**15:30-16:30** **Akılcı İlaç Oturumu**  
**Oturum Başkanları: Yavuz Altunkaynak, Sonay Özdemir**  
Ülkemizde Akılcı İlaç Politikaları - **Mesil Aksoy**  
Akılcı İlaç Kullanımı - **Ayşe Dikmeer**

**16:30-16:45** **Kahve Molası**

**16:45-17:45** **Sözlü Bildiriler**  
**Oturum Başkanları:**  
**Kemal Ağbaht, Engin Gönültaş, Merve Hafizoğlu**

# BİLİMSEL PROGRAM

24 Eylül 2021, Cuma

## B Salonu

**09:00-10:00** **Klinikten Pratik Gözlemler**  
**Oturum Başkanları: Ali Selçuk, Mert Eşme**  
Metabolik Sendrom Hastasına Yaklaşım - **Ceren Gür**  
Hipoglisemiden Kaçınmak Mümkün mü? - **Başak Çakır**  
Alerjide İmmünoterapi - **Ali Selçuk**  
Profesyonel Ergen Yüzücülerde ve Ailelerinde Mükemmeliyetçiliğin Yüzücü Performansına ve Sağlık Göstergelerine Etkisi - **Orhan Güngören**

**10:00-10:15** **Kahve Molası**

**10:15-11:30** **Panel: Farklı Endokrinolojik Hastalıklara Bakış**  
**Oturum Başkanları: Fettah Acubucu, Tolga Aydın**  
Adrenal İnsidentalomaya Yaklaşım - **Fettah Acubucu**  
Feokromasitomalı Hastaya Yaklaşım - **Mehmet Bankır**  
Hipofizer İnsidentalomalı Hastaya Yaklaşım - **Mustafa Aydemir**  
Prolaktinomalı Hastaya Yaklaşım - **Suat Şen**  
Hiperparatiroidili Hastalara Yaklaşım - **Alparslan Karabulut**

**11:30-11:45** **Kahve Molası**

**11:45-12:45** **Panel: Sahadan Kısa Kısa Deneyimler**  
**Oturum Başkanları: Haluk Gümüş, Ayşe Dikmeer**  
Gebelikte Epilepsi Medikal Seçenekler - **Yasemin Alan**  
SGLT-2 İnhibitörü Kullanımında Gelişen Öglisemik Diyabetik Ketoasidoz - **Uğur Kimyon**  
Gebelik ve Laktasyon Döneminde Nefrolojik Açıdan İlaç Kullanımı - **Dilek Gıybeli**  
Tıbbi Dergilerde Bilimometrik ve Kanıtı Dayalı Bir Kullanım Önerisi - **Gökhan Tazegül**

**12:45-14:00** **Öğle Yemeği**

**14:00-15:20** **Nütrisyon Güncellemesi 2021**  
**Oturum Başkanları: Mutlu Doğanay, Çetin Kaymak**  
Hastane Nütrisyon Ekipleri Neredeyiz, Hedefler Neler? - **Mutlu Doğanay**  
Geriatrik Hastada Malnütrisyon Tedavisi - **Mert Eşme**  
Sarkopeni Tedavisi, Elimizde Ne Var? - **Çağatay Çavuşoğlu**  
Demansta Nütrisyon Tedavisi Olgusu - **Kasım Mulhan**

**15:20-15:30** **Kahve Molası**

**15:30-16:30** **Panel: İlaç ve Tedavi Deneyimlerimiz**  
**Oturum Başkanları: Murat Aladağ, Güldem Kilciler**  
İBS Tedavisinde Probiyotikler - **Enver Akbaş**  
Obezite Tedavisinde Gözden Kaçan Noktalar - **Çetin Altunal**  
Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı Konulmuş MODY 2 Vakası - **Serdar Şahin**  
Helicobacter Pylori Tedavisinde Fitoterapi Destekleri - **Serdar Özgüç**

**16:30-16:45** **Kahve Molası**

**16:45-17:45** **Sözlü Bildiriler**  
**Oturum Başkanları: Serhan Pişkinpaşa, Arzu Okyar Baş**

# BİLİMSEL PROGRAM

24 Eylül 2021, Cuma

C Salonu

**10:15-11:30** **Panel: Palyatif Bakım 2021**  
**Oturum Başkanları: Vildan Kandemir, Nil Tekin**  
Uzun Dönemde Palyatif Bakım - **Nil Tekin**  
Palyatif Bakımda Malnütrisyon Tedavisi - **Mehmet Yürüyen**  
Palyatif Bakım ve Deliryum Yönetimi  
**Pınar Tosun Taşar**

**11:30-11:45** **Kahve Molası**

**11:45-12:45** **Panel: Farklı Branşlardan Bakış Açıları**  
**Oturum Başkanları: Ali Akar, Serkan Dülger**  
GD İçerikli MR Kontrast Ajanları ve NSF - **Ozan Karatağ**  
Nöropatik Santral Sensitizasyon Bozuklukları - **Coşkun Zateri**  
Geçmişten Günümüze Nöroşirürjideki Teknolojiler - **Serkan Dülger**  
Gebelik ve Venöz Yetmezlik - **Murat Alan**  
Ergenlerde Polikistik Over Sendromu Tanısı ve Yönetimi - **Çağcıl Yetim**

**12:45-14:00** **Öğle Yemeği**

**14:00-15:20** **Sözlü Bildiriler**  
**Oturum Başkanları: Oktay Bilgir, Duygu Ayhan Başer**

**15:20-15:30** **Kahve Molası**

**15:30-16:30** **Panel: Diyabet Tedavisinde 1 Doğru - 1 Yanlış - 1 Mesaj**  
**Oturum Başkanları: Teslime Ayaz, Fayat Kök**  
Dipeptidil Peptidaz (DPP)-4 İnhibitörleri - **Bengür Taşkiran**  
SGLT-2 İnhibitörleri - **Hande Peynirci**  
Hipoglisemi Yapan İlaçlar Nelere Dikkat Edelim? - **Fecri Gercik**  
Metformin Yan Etkileri - **Serdar Yıldız**  
Daha Uzun Etkili İnsülinlerin Avantajları - **Umut Karabay**

# BİLİMSEL PROGRAM

## 25 Eylül 2021, Cumartesi

### A Salonu

**09:00-10:00** **Panel: Romatizmal Hastalıklarda Kullanılan İlaçlar**  
**Oturum Başkanları: Alp Çetin, Levent Kılıç**  
Lupus Tedavisi Romatolojik Bakış - **Bahar Keleşoğlu Dinçer**  
Yaşlıda Biyolojik Ajan Kullanımı - **Esra Kayacan Erdoğan**  
AS Hastalığında İlaçların Etkinliği - **Alper Sarı**  
AS Hastalığında İlaçların Güvenliği - **Berkan Armağan**

**10:00-10:15** **Kahve Molası**

**10:15-11:30** **Panel: Hematoonkoloji İlaçları**  
**Oturum Başkanları: Bülent Karabulut, Ebru Çılbr**  
Kanserde Hedefe Yönelik Tedaviler - **Ebru Çılbr**  
Kemoterapi Yan Etkileri Yönetimi - **Erdinç Nayır**  
Radyoterapi ve İmmünoterapi - **Ahmet Küçük**  
Otoimmün Hemolitik Anemide Tedavi Yaklaşımları - **Naciye Demirel**  
Metastatik Akciğer Kanserinde İmmünoterapi Güncel Çalışmaları - **Fatma Buğdaycı Başal**  
Metastatik Prostat Kanserinde Sistemik Tedavi Yaklaşımları - **İrem Bilgetekin**  
Metastatik Meme Kanserinde CDK4/6 İnhibitörlerinin Tedavideki Yeri Klinik Çalışmalar  
**Özgür Açıkgöz**

**11:30-11:45** **Kahve Molası**

**11:45-12:15** **Farklı Durumlarda Tedavi**  
**Oturum Başkanları: Pelin Tütüncüoğlu, Çağatay Çavuşoğlu**  
Rotator Manşet Yaralanmalarına Eşlik Eden Humerus Baş Kistik MS'te Kognisyon  
**İpek Güngör Doğan**  
Myastenia Gravis'te Yeni Tedaviler - **Damla Çetinkaya Tezer**  
Osteoporoz Tedavisinde Denosumab Kullanımı: Artılar Eksiler - **Filiz Mercantepe**

**12:15-13:30** **Öğle Yemeği**

**13:30-15:00** **Panel: Romatoloji 2021**  
**Oturum Başkanları: Vedat Hamuryudan, Yunus Erdem, Sedat Kiraz**  
Hiperürisemi Tedavisi Doğrular-Yanlışlar - **İhsan Ertenli**  
AS Hastasında Doğrular Yanlışlar - **Ender Terzioğlu**  
RA Hastasında Takipte Nelere Dikkat Edelim? - **Levent Kılıç**

**15:00-15:30** **Kahve Molası**

**15:30-16:30** **Panel: Farklı Kliniklerden Tecrübeler**  
**Oturum Başkanları: Ayşegül Atmaca, Eylem Şahin Cankurtaran**  
Obezite Tedavisinde İlaç Güvenliği - **Emre Durcan**  
Ortostatik Hipotansiyon Hastası Nelere Dikkat Edelim? - **Zehra Kocaman**  
Primer İmmün Yetmezlik Tanı ve Tedavi - **Sait Yeşillik**  
Geriatrik Hastalarda Tiroid Hastalıkları ve Tedavisi - **Derya Arğun**  
Kemik İliği Ödemi Sendromunda Medikal Tedavi Seçenekleri **Taha Demir**  
Değişikliklerinin MR ile Değerlendirilmesi - **Umut Kantarcı**

**16:30-16:45** **Kahve Molası**

**16:45-17:45** **Panel: Sahadan Deneyimleri Birlikte Tartışalım**  
**Oturum Başkanları: Arzu Bilen, Yelda Öztürk**  
Sitagliptin Artılar Eksiler Neye Göre Seçelim? - **Pınar Alarlan**  
Obezite Medikal Tedavi Pratik Noktalar - **Arzu Bilen**  
İnsülin Kullanımındaki Çekinceler - **Sedat Değirmenci**  
NSCLC'de Hedefe Yönelik Tedaviler - **Düriye Öztürk**  
Mantle Hücreli Lenfomada Otolog Kök Hücre Nakli - **Müfide Okay**

# BİLİMSEL PROGRAM

25 Eylül 2021, Cumartesi

B Salonu

**09:00-10:00** **Kognisyon İlaçlarında Kısa Kısa Pratik Noktalar**  
**Oturum Başkanları: Yaprak Seçil, Görkem Tural Gürsoy**  
Alzheimer Tedavisinde Donepezil - **Didem Öz**  
Daha Uzun Etkili İnsülinlerin Avantajlar - **Görkem Tural Gürsoy**  
KEI Yan Etkileri Nelere Dikkat Edelim? - **Ahmet Evlice**

**10:00-10:15** **Kahve Molası**

**10:15-11:30** **Panel: Pratik Yönleriyle Nöroloji İlaçları**  
**Oturum Başkanları: Yavuz Altunkaynak, Esra Okuyucu**  
İleri Evre Parkinson Hastalığında Tedavi - **Esra Okuyucu**  
SVH Hastasında Beslenme - **Levent Öcek**  
Migren Tedavisinde İlaç Yan Etkileri - **Özge Öcek**

**11:30-11:45** **Kahve Molası**

**11:45-12:15** **Mini Panel: Yapay Zeka ve Dijitalleşme**  
**Oturum Başkanı: Murat Terzi**  
Sinir Bilim ve Yapay Zeka - **Sema Gül Türk**  
Nörobilim ve Dijitalleşme - **Sümeyye Koç**

**12:15-13:30** **Öğle Yemeği**

**13:30-15:00** **MS Paneli-1**  
**Oturum Başkanları: Yusuf Tamam, Aysun Ünal**  
MS'te Monoklonal Antikorlar **Aysun Ünal**  
Nöroimmünoloji Laboratuvar Uygulamaları - **Murat Terzi**  
MS Tanısında Sosyal Medya ve Dijital Sağlık - **Serkan Demir**

**15:00-15:30** **Kahve Molası**

**15:30-16:30** **MS Paneli-2**  
**Oturum Başkanları: Belgin Petek Balcı, Semra Mungan**  
Multipl Skleroz Tedavisinde Kullanılan İlaçların Yan Etkileri - **Semra Mungan**  
MS Hastasında Ekip Çalışmasının Önemi - **Cihat Uzunköprü**  
MS Hastasında Gebelikte Tedavi Yönetimi - **Belgin Petek Balcı**  
COVID-19 ve MS Tedavileri - **Sedat Şen**

**16:30-16:45** **Kahve Molası**

**16:45-17:45** **Az Zamanda Yoğun Polikliniğe Öneriler**  
**Oturum Başkanları: Ece Harman, Orhan Baysal**  
Yaşlıda Polifarmasi Yönetimi - **İsmail Demir**  
Kan Gazı Değerlendirmesi - **Murat Erdoğan**  
Yaşlı Hastayı Kısıtlı Zamanda Hızlı Değerlendirme - **Fatma Özge Kayhan Koçak**  
Diyastolik Kan Basıncı Sınırı Ne Olmalı? - **Bilgin Bahadır Başgöz**



# BİLİMSEL PROGRAM

**25 Eylül 2021, Cumartesi**

**C Salonu**

**09:00-10:00**

**Sözlü Bildiriler**

**Oturum Başkanları:**

**Cansu Atbaş, Kadir Karışmaz**

**10:00-10:15**

**Kahve Molası**

**11:45-12:15**

**Sözlü Bildiriler**

**Oturum Başkanları:**

**Alper Döventaş, İbrahim İleri**

# BİLİMSEL PROGRAM

26 Eylül 2021, Pazar

A Salonu

10:00-11:00

Uzmanına Danış-I

Oturum Başkanı: **Mustafa Cankurtaran**

Akılcı İlaç Kullanımı ve Yaşlı Hasta - **Burcu Balam Doğu**

11:00-11:15

Kahve Molası

11:15-12:15

Uzmanına Danış-II

Oturum Başkanı: **Yavuz Altunkaynak**

Akılcı Antibiyotik ve Ağrı Kesici Kullanımı - **Alper Döventaş**





# KONUŞMA METİNLERİ



İsme göre alfabetik sıralanmıştır.



# KONUŞMA METİNLERİ

## RADYOTERAPİ VE İMMÜNOTERAPİ

### AHMET KÜÇÜK

MERSİN ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ RADYASYON ONKOLOJİSİ

#### Giriş

Radyoterapi (RT) genellikle solid tümörlerin lokal-bölgesel kontrolü için kullanılsa da radyasyonun neden olduğu hücrel hasar, konakçı bağışıklık sistemini hem ışınlanan tümöre hem de uzak metastazlara saldırmaya için uyaran tümör antijenlerinin salınmasıyla sonuçlanır<sup>1</sup>. Bu ikincil mekanizma genellikle abskopal etki olarak bilinir. Ne yazık ki, yalnızca radyasyonla ilişkili olan abskopal etki, nadir görülen bir klinik olay olarak kabul edilmektedir<sup>2,3</sup>. Bununla birlikte, çok sayıda prelinik çalışma, radyasyonun çeşitli kanserlerin tedavisinde immünoterapi stratejileri ile birleştirilmesi durumunda abskopal bir etkinin gözlenebileceğini göstermiştir<sup>1,4,5</sup>. Bu durum özellikle immünosupresif kontrol noktası reseptörleri CTLA-4 veya PD-1 ve ligandı PD-L1'i hedefleyen immünoterapiler için geçerlidir.

İyonize radyasyon, öncelikle tümör hücrelerinde DNA hasarına neden olarak etki eder. Ek olarak, immünojenik hücre ölümünü tetikleme, antijenlerin sunumunu iyileştirme ve sitotoksik T hücrelerini aktive etme gibi T immün yanıtları üzerinde faydalı etkileri bilinmektedir. İmmünosupresif kontrol noktası inhibitörleri (İKİ) olarak bilinen monoklonal antikolar, bağışıklık sistemindeki inhibitör mekanizmaları bloke ederek etki eder. Son zamanlarda, bu antikoların terapötik etkinliklerini arttırmak için diğer tedavi modaliteleri ile kombinasyon halinde kullanılması gündeme gelmiştir. Bu nedenle radyoterapiyi immünoterapi (İT) ile birleştirmek önemli bir araştırma alanı haline gelmiş ve birçok klinik öncesi ve klinik çalışma bu sinerjiye odaklanmıştır.

#### İmmün Kontrol Noktası Reseptörleri

Kanser İT'si bağlamında en aktif olarak incelenen iki immünosupresif kontrol noktası reseptörü (İKİ) şunlardır: Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen 4 (CTLA-4) ve programlanmış hücre ölümü proteini 1 (PD1). Her ikisi de inhibitör reseptörler olup farklı düzey ve mekanizmalarla bağışıklık tepkisi oluştururlar. Tümöre karşı sitotoksik T hücrelerini bloke eden bu inhibitör reseptörleri (CTLA-4 için ipilimumab, PD1 reseptörü için nivolumab ve pembrolizumab) bloke eden antikolar klinik etkinliğe sahiptir ve birçok kanserin tedavisinde rutin olarak kullanılmaktadır.

CTLA-4, öncelikle T hücresi gelişimi ve proliferasyonu düzeyinde hareket ederek aktif bir bağışıklık tepkisinin gelişimini engelleyen, T hücreleri üzerinde bulunan inhibitör bir moleküldür<sup>6</sup>. CTLA-4'ün rolünün, CD4+ T hücrelerinin yardımcı T hücre aktivitesinin azaltılması ve otoimmüniteyi ve antitümör immünitesini düzenleme yeteneği olan, düzenleyici ajan T hücrelerinin (Treg) immünosupresif aktivitesinin artırılması gibi iki farklı temelden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sonuç olarak CTLA4'ün TReg hücrelerine bağlanması baskılayıcı işlevlerde bir artışa yol açarken, yardımcı T hücrelerine karşı bağışıklık tepkisinde de artış olur<sup>7</sup>. CTLA-4'ün bloke edilmesi (örneğin ipilimumab kullanılması), kısıtlanmamış T hücresi aktivasyonuna yol açan inhibitör etkiyi ortadan kaldırır<sup>8</sup>.

PD-1 ise aktive edilmiş T-hücrelerinde işlev gören bir reseptördür; ana rolü, periferik dokularda enfeksiyona karşı inflamatuvar yanıtta T hücrelerinin aktivitesini ve otoimmünitesini sınırlamaktır<sup>9,10</sup>. Bu, tümör mikroçevresinde büyük bir bağışıklık direnci mekanizmasına dönüşür. CTLA-4'e benzer şekilde, PD1 de TReg hücrelerinde aşırı eksprese edilir ve ligandların varlığında proliferasyonlarını artırır. Birçok tümör, efektör immün yanıtını daha da baskılayan TReg hücreleri tarafından yüksek oranda infiltre edildiğinden, PD1 yolunun bloke edilmesi, tümör içi TReg hücrelerinin sayısını azaltarak ve/veya aktivitelerini baskılayarak antitümör immün yanıtını da artırabilir<sup>11</sup>. PD1'in iki ligandı PD-L1 ve PD-L2'dir. Solid tümörlerdeki hücrelerde ana PD1 ligandı PD-L1'dir. PD1 ligandlarının ekspresyon paternleri, bu yolun terapötik blokaj için uygunluğunu belirlemede önemlidir, çünkü kanserdeki birincil rolünün tümör mikroçevresindeki immün inhibisyonun blokajı olduğu düşünülür ve PD1 sadece ligandlar PD-L1 ve PD-L2'ye bağlandığında lenfositleri inhibe eder. Sonuç olarak bağışıklık sistemi ve tümör ilişkisinde T

# KONUŞMA METİNLERİ

lenfositler, sitotoksik T lenfositlerin (CTL) tümörü yok etmesini ve tümöre saldırmasını engelleyen inhibitör reseptörleri veya ligandları bloke ederek aktive edilir. PD1 reseptörünü nivolumab, pembrolizumab, PDL-1 ligandını ise durvalumab bloke eder. Bu ajanlar rutin olarak kanser tedavisinde kullanılmaktadır.

## Radyoterapinin İmmün Sistem ile Etkileşimi

Radyoterapinin doğrudan veya DNA hasarı yoluyla dolaylı olarak lokal bir tedavi yöntemi olarak hareket ettiği bilinmektedir. Son yıllarda immünoterapi alanında hız kazanan çalışmalar, lokal etkilerinin yanı sıra immün sistemi uyarıcı etkisi ile immün yanıtı artırdığına dair güçlü kanıtlar ortaya koymuştur. İyonize radyasyon, kanser hücrelerinde immünolojik ölüme neden olmasının yanı sıra kanser hücrelerinin antijen sunumunu da etkiler ve radyasyon alanındaki mikro ortamı değiştirir<sup>12</sup>.

RT'nin neden olduğu tümör hücrelerinin apoptotik ve nekrotik hücre artıkları, tümörle ilişkili antijenlerin yüksek düzeyde salınımına neden olur. Bu antijenler, dendritik hücrelerin (DH'ler) fagositozuyla CD8+ sitotoksik T hücrelerine verilir ve bağışıklık sistemi aktive edilir<sup>12</sup>. Pre klinik ve klinik çalışmalar, radyasyonun, özellikle İKİ'ler ile birlikte kullanıldığında, tümör hücrelerinde immünojenik hücre ölümüyle sonuçlanan daha etkili bir sistemik bağışıklık tepkisine yol açtığını göstermektedir<sup>13-16</sup>. Buna karşılık radyasyona maruz kalan bir bölgede CTL, natürel killer (NK) hücreleri gibi hemen hemen tüm bağışıklık sistemi hücreleri hızla yok olur. Bu şekilde RT'nin bağışıklık sistemini baskıladığı da bilinmektedir. Radyasyonun neden olduğu bu değişikliklerin önemi henüz netlik kazanmasa da immün yanıt yollarını tetikleyerek sistemik bir yanıtı tetiklediği gösterilmiştir<sup>13</sup>.

## Radyoterapinin Dozu ve Fraksiyonasyonu

Çalışmalar, iyonlaştırıcı radyasyonun immünomodülatör etkisinin doza ve fraksiyona bağlı olarak ve tümöre özgü bir bağışıklık tepkisi sağlamak için TReg hücrelerinin sayısını azaltırken CTL hücrelerini arttırdığını göstermektedir.

Farklı radyasyon dozları ve fraksiyonlarının immün yanıtta farklılıklara neden olduğunu açıklamak için fare melanom modellerinde 15 Gy'ye kadar çeşitli dozlar verilerek yapılan bir çalışmada; 7.5 ila 15 Gy'lik tek fraksiyon dozlarının immün sistemi uyarıcı bir etkiye sahip olduğunu, tümör büyümesini yavaşlattığını ve optimal lokal kontrol sağladığını ve tek bir fraksiyonda 15 Gy'in immünoestimülasyon ve tümör büyüme gerilemesi üzerinde çok az etkisi olduğunu bulmuşlardır. Tek fraksiyon 7.5 ile tedavinin ise Treg sayısını azaltarak tümöre özgü bağışıklık tepkisini baskımlarken CTL'yi artırdığını gözlemlemişlerdir. Bu çalışma ayrıca 15Gy dozunun 2, 3 veya 5 fraksiyona bölmenin etkilerini değerlendirilmiş, 2 ve 3 fraksiyonlar kullanıldığında ve Treg sayısı ve tümör kontrolü maksimize edilmiş ve CTL sayısının da arttığı bulunmuştur; Sonuç olarak, iki veya üç fraksiyonlu rejimler, bağışıklık tepkisi oluşturmada tek fraksiyona göre üstünlük göstermiştir<sup>17</sup>.

Hem ışınlama bölgesine hem de başka bir bölgeye meme kanseri hücreleri ile tümör hücreleri enjekte edilip bir anti-CTLA-4 antikoruna ile farklı radyoterapi rejimleri uygulanarak. Farelerle yapılan başka bir çalışmada ise; Yalnızca anti-CTLA4 antikoruna ile tedavi edilen farelerde tümör hacminde hiçbir azalma gösterilmez iken sadece radyasyonla tedavi edilen farelerin birincil bölgesinde tümör hacminde bir azalma gözlenmiştir. Buna karşılık, CTLA-4 antikoruna fraksiyone radyasyon (8 Gy x 3 veya 6 Gy x 5) ile birleştirildiğinde hem birincil hem de ikincil bölgelerde tümör yanıtında bir iyileşme (abskopal etki) gözlenmiştir. 8 Gy x 3 rejiminin abskopal etki ve Treg hücrelerinin 6 Gy x 5'e üstün olduğu bulunmuştur. 20 Gy x 1 uygulamada, birincil bölgede lokal kontrol düzelmiş ancak hiçbir abskopal etki gözlenmemiştir<sup>18</sup>.

Sonuç olarak, fraksiyone radyoterapi, anti-CTLA-4 antikoruna ile birlikte abskopal bir etkiye neden olmuştur. Ek olarak, RT'yi takiben anti-CTLA-4 antikorunun eklenmesinin, terapötik etkinliğin azalmasıyla ilişkili olduğu da bildirilmiştir<sup>18,19</sup>.

## Radyoterapinin Zamanlaması

RT ve İT kombinasyonunun optimal zamanlaması bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir. İT, RT'den önce verilirse, immünolojik mikro ortam (antijen sunan hücreler ve efektör hücreler) etkinliği artabilir. Buna karşılık, önce RT verilirse tümör hücreleri için hazırlanan CTL'yi öldürerek antitümör tepkisini azaltabilir<sup>20</sup>. Optimal za-



# KONUŞMA METİNLERİ

manlama yalnızca radyasyona ve kullanılan İT mekanizmasına değil, aynı zamanda histoloji ve mutasyon gibi tümör faktörlerine de bağlıdır<sup>19</sup>. İKİ'lerle tedavinin RT'den önce veya RT sırasında başlatılması gerektiği genel olarak kabul edilmektedir.

Dovedi ve ark. kolorektal kanserli farelerle yaptıkları çalışmalarında; 2 Gy x 5 fraksiyon RT ve bir PD-L1 inhibitörünün (1. gün veya 5. günde verilen) aynı anda uygulanması ile en etkili tedavi yanıtının oluştuğunu bildirmişlerdir. Oysa ki RT'nin tamamlanmasından 1 hafta sonra PD L1 inhibitörü alan farelerde, yalnızca radyasyonla tedavi edilen farelere kıyasla hayatta kalmada hiçbir olumlu gelişme bulunamamıştır. Etkinlikteki bu fark, ışınlamadan sonra PD-1 ekspresyon seviyelerine bağlanmıştır: RT den 1 gün sonra hem CD4 hem de CD8 hücrelerinde PD-1 ekspresyon seviyeleri artarken; ışınlamadan 1 hafta sonra CD4 hücrelerinde bazal seviyeye dönerken ve CD8 hücrelerinde ise azalmıştır<sup>19,21</sup>. Yazarlar, fraksiyone RT ile tedavinin, PD-L1'in tümör hücresi ekspresyonunun düzenlenmesine yol açtığını ve PD-1 / PD-L1 yolunun bloke edilmesinin, fraksiyone radyoterapiye karşı bağışıklık tepkisini artırabileceğini göstermiştir. PD-L1 inhibitörü ve RT'nin birlikte planlanmasının, tümör yükünü azaltma ve sağkalımı iyileştirme kapasitesi ile terapötik bağışıklık tepkilerini arttırmada kritik olabileceğini öne sürmüşlerdir<sup>21</sup>. Ayrıca, İT kombinasyonu ile RT'nin zamanlamasının, uygulanan immünolojik ajana göre değiştiğini bildirilmiştir<sup>20</sup>.

Radyasyon ve immünomodülatörlerin klinik değerlendirmesi devam etmektedir<sup>22-24</sup>. Optimal bir etki yaratmak için gerekli olan radyasyon ve immünomodülatörün zamanlaması ve sıralaması veya radyasyon dozu veya fraksiyonlama çizelgesi halen belirsizdir. Tümör hipoksisinin varlığı, bu sorunu daha da karmaşık hale getirebilir, çünkü tümörlerdeki hipoksinin, immün hücrelerin işlevini değiştirerek ve/veya tümör hücrelerinin immün efektörlerin sitolitik aktivitesine direncini artırarak immünojenisite üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceğine dair kanıtlar vardır<sup>25,26</sup>. Bu, radyasyon ve immünoterapinin optimal kombinasyonu oluşturulduğunda, tedavi programına bir tür hipoksik modifikasyonun dahil edilmesinden daha fazla fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir.

## Tartışma

Klinik öncesi ve klinik kanıtlar, radyoterapinin, bu tedavilerin etkinliğini artırmak ve böylece hasta sonuçlarını iyileştirmek için İKİ'ler ile sinerji oluşturabilecek hem lokal hem de sistemik bağışıklık tepkilerini indüklediğini göstermektedir. Bununla birlikte, antitümör etkiler sağlamak için radyoterapi ve İKİ'nin sinerjize edilebileceği mekanizmalar, toksisite profilleri açısından da örtüşebilmektedir. Bu nedenle, son birkaç yılda kombine RT ve İKİ'nin güvenliğini incelenmesine olan ilgi artmaktadır. Mevcut kanıtların çoğu, tek merkezli retrospektif çalışmalardan gelmektedir. Bu çalışmaların bulguları, kombine palyatif RT ve İKİ'nin, yan etki riskinde bölgeye özgü önemli bir artış olmaksızın güvenli olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, sterotaktik radyoterapi (SRT) alan beyin metastazlı hastalardan elde edilen kanıtlar karışıktır: Bazı çalışmaların bulguları, kombine SRT ve İKİ ile yan etkiye bir artış olduğunu gösterirken, diğerlerinde böyle bir korelasyon bulamamaktadır. Bu nedenle İKİ'yi intrakraniyal radyoterapi ile kombine ederken dikkatli olunmalıdır. Farklı İKİ türleri ve dozları ile radyoterapinin optimal dozu, fraksiyonu ve zamanlaması hakkında daha fazla araştırma, hasta yararını en üst düzeye çıkarmak için kritik olacaktır. Gerçekten de, İKİ ile farklı RT kombinasyonlarını inceleyen çok sayıda çalışma halen devam etmektedir ve muhtemelen hem etkinlik hem de güvenlik konusunda çok önemli bir bilgi kaynağı sağlayacaktır.

## Kaynaklar

1. Bernier J. Immuno-oncology: allying forces of radio- and immune-therapy to enhance cancer cell killing. Crit Rev Oncol Hematol 2016; 108:97-108
2. Mole RJ. Whole body irradiation – radiology or medicine? Br J Radiol 1953; 26:234-241
3. Tubin S, Raunik W. Hunting for abscopal and bystander effects: clinical exploration of non-targeted effects induced by partial high-single-dose irradiation of the hypoxic tumour segment in oligometastatic patients. Acta Oncol 2017; 56:1333-1334.
4. Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. J Natl Cancer Inst 2013; 105:256-365.
5. Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, et. al. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. Nat Rev Cancer 2018; 18:313-322.

# KONUŞMA METİNLERİ

6. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39:1-10.
7. Wing K, Onishi Y, Martin PP, et al. CTLA4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science* 2008;322: 271-75.
8. O'Day SJ, Hamid O, Urba WJ. Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4). *Cancer* 2007; 110:2614-2627.
9. Keir ME, Liang SC, Guleria I, et al. Tissue expression of PDL1 mediates peripheral T cell tolerance. *J. Exp. Med.* 2006;203(4): 883-95.
10. Okazaki T, Honjo T. PD1 and PD1 ligands: from discovery to clinical application. *Int. Immunol.*2007; 19: 813-24.
11. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12: 252-64.
12. Chow MT, Moller A, Smyth MJ. Inflammation and immune surveillance in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2012;22: 23-32.
13. Zeng J, Harris TJ, Lim M, Drake CG, Tran PT. Immune modulation and stereotactic radiation: improving local and abscopal responses. *Biomed Res Int.* 2013; Article ID 658126, 8 pages.
14. Tang C, Wang X, Soh H, et al. Combining radiation and immunotherapy: a new systemic therapy for solid tumors? *Cancer Immunol Res.* 2014;2(9):831-8.
15. Salama AK, Postow MA, Salama JK. Irradiation and immunotherapy: From concept to the clinic. *Cancer* 2016;122: 1659-71.
16. Shahabi V, Postow MA, Tuck D, Wolchok JD. Immunopriming of the tumor microenvironment by radiotherapy: rationale for combination with immunotherapy to improve anticancer efficacy. *Am J Clin Oncol* 2015;38: 90-7.
17. Schaeue D, Ratikan JA, Iwamoto KS, McBride WH. Maximizing tumor immunity with fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(4):1306-10.
18. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res.* 2009;15(17):5379-88.
19. Zhang I, Formenti SC, Knisely J. Immunotherapy plus stereotactic radiosurgery: building on the promise of precision medicine for CNS malignancies-part 1: principles of combined treatment. *Oncology* 2018; 32: e28.
20. Kalbasi A, June CH, Haas N, Vapiwala N. Radiation and Immunotherapy: a synergistic combination. *J Clin Invest.* 2013;123(7):2756-63.
21. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 2014;74: 5458-68.
22. Sindoni A, Minutoli F, Ascenti G, et al. Combination of immune checkpoint inhibitors and radiotherapy: review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 113:63-70.
23. Vanpouille-Box C, Lhuillier C, Bezu L, et al. Trial watch: immune checkpoint blockers for cancer therapy. *Oncoimmunology* 2017; 6: e1373237.
24. Chicas-Sett R, Marales-Orue I, Rodriguez-Abreu D, et al. Combining radiotherapy and ipilimumab induces clinically relevant radiation-induced abscopal effects in metastatic melanoma patients: a systematic review. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018; 9:5-11.
25. Barsoum IB, Koti M, Siemens DR, et al. Mechanisms of hypoxia-mediated immune escape in cancer. *Cancer Res* 2014; 74:7185-7190.
26. Hatfield SM, Kjaergaard J, Lukashev D, et al. Immunological mechanisms of the antitumor effects of supplemental oxygenation. *Sci Transl Med* 2015; 7:277-30.

# KONUŞMA METİNLERİ

## ALERJİDE İMMÜNOTERAPİ

### ALİ SELÇUK

MALATYA E.A.H İMMÜNOLOJİ VE ALERJİ HASTALIKLARI

#### Giriş

Alerjik hastalıkların tedavisi alerjiden korunma, ilaç tedavisi ve immünoterapiden oluşmaktadır. Alerjen immünoterapisi, alerjik hastalıkların doğal gidişini değiştirebilen tek küratif tedavi yöntemidir.

İmmünoterapi yüz yılı aşkın süredir alerjik hastalarda uygulanan hastalığın temeline yönelik bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi hastanın duyarlı olduğu ve objektif tanı yöntemleriyle gösterilmiş alerjenlerin giderek artan dozlarda ve belirli zaman aralıklarında verilmesi esasına dayanır. Hastada yan etki oluşturmayacak uygun bir doza ulaşmak hedeflenir. İmmünoterapide hastaya verilen madde aslında hastanın normal yaşantısında sıkça karşılaştığı ve duyarlı olduğu alerjenlerdir. Bu tedavideki amaç hastanın duyarlı olduğu alerjene karşı immüntolerans geliştirmesini sağlamaktır. En sık subkutan ve sublingual yolla uygulanmaktadır. Hastaya verilen bu alerjen ürünlerinin içinde hiçbir şekilde ilaç veya kortizon bulunmaz.

İmmünoterapinin hem tedavi edici hem de koruyucu etkileri vardır. Alerjenlere karşı duyarlılığı azaltmasının yanında hastalığın semptomlarını ve ilaç kullanma gereksinimini azaltır. Ayrıca alerjik rinitte yeni alerjilerin ve astım gelişimini önlemede koruyucu etkisi de vardır.

#### Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar

Yapılan çalışmalarla immünoterapinin etkinliği polenler, ev tozu akarları (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae), küf sporları (Alternaria, Cladosporium, Aspergillus), hayvan alerjenleri (kedi, köpek tüyü), hamam böceği, arı venom ve ateş karıncaları için gösterilmiştir. Yaşanılan bölge ve alerjenler arasındaki çapraz reaktiviteleri de göz önünde bulundurarak immünoterapide kullanılacak alerjeni seçmek gerekir. İn vivo ve in vitro testlerdeki her pozitifliğin klinik tabloyla ilişkisi olmayabileceği için semptomlarla tanı testleri arasındaki uyumlu alerjenlere dikkat edilmelidir.

Özellikle alerjiden korunma ve ilaç tedavisinin yetersiz olduğu durumlarda semptomların ortaya çıkmasına neden olan alerjenin objektif tanı yöntemleriyle (deri testleri ve/veya serumda spesifik IgE) ortaya konduğu alerjik rinit, alerjik konjonktivit, alerjik astım ve Hymenoptera (venom) alerjisinde endikedir.

Bu endikasyonlar;

- Alerjiden korunma ve ilaç tedavisine rağmen semptomların kontrol altına alınamaması,
- İlaç tedavisi ile istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkması,
- Artan ilaç tedavisi ihtiyacı,
- Alerjik hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak,
- Hastanın uzun süreli ilaç tedavisi yerine immünoterapiyi tercih etmesi,
- Alerjik rinitli hastalarda astım olmasının önlenmesi.

Kimlere İmmünoterapi Verilemez?

- Kötü kontrollü astım,
- Kontrol altında olmayan kalp hastalıkları,
- Aktif malignite,
- Aktif kontrolsüz otoimmün hastalıklar,
- Tedaviye uyumsuz hastalara.

# KONUŞMA METİNLERİ

Ancak kısmi kontrollü astım, immün yetmezlikler, immünoterapiye bağlı ciddi sistemik reaksiyon geçmişi olan hastalarda risk/yarar dengesi göz önüne alınarak karar verilmesi gerekir.

Beta bloker veya anjiyotensin konverting enzim inhibitör ilaçlarını kullanan hastalarda tedaviye dirençli anafilaksi riskini arttığı için immünoterapi başlanırken dikkat edilmelidir. Ayrıca, hamile olduğu bilinen hastalara bu tedavi başlanmaz ama zaten immünoterapi almakta olan hasta gebe kaldıysa tedaviye devam edilebilir.

## İmmünoterapi Süreci ve Protokoller

İmmünoterapi en sık subkutan ve sublingual olarak uygulanabilir. Ayrıca intranazal, epikutanöz ve intralenfatik yollarla da uygulanabilmektedir.

Subkutan tedavide, alerjen solüsyonu üst kolun arka/lateraline uygulanır. Alerjen solüsyonunun son kullanma tarihine ve konsantrasyonuna her uygulamada dikkat edilmelidir. Yeni bir alerji şişesine geçilmişse, enjeksiyonlara ara verilmişse, enjeksiyon sonrası yan etki gözlenmişse, yakın zamanda duyarlı alerjene maruziyet (polen mevsimi, arı sokması gibi) durumlarında doz ayarlaması yapmak gerekebilir.

Subkutan tedavinin iki aşaması vardır. Birinci aşama olan başlangıç (indüksiyon) fazında doz arttırılarak, yan etki oluşturmayacak, etkili ve uygun doz olan idame doza ulaşılır. Konvansiyonel gibi protokollerde enjeksiyonlar genellikle haftada 1-2 kez yapılır. Başlangıç fazında konvansiyonel, "clustered" protokoller gibi yavaş idame doza ulaşılabilceği gibi "rush" ve "ultra-rush" gibi hızlı protokollerle idame doza kısa sürede geçebilmek mümkündür. Bu protokollerinin hangisinin uygulanacağına alerjen duyarlılığı, olası yan etkiler, komormid hastalıklar vb dikkate alınarak hasta ile beraber karar vermek gerekir.

Tedavinin ikinci aşaması idame fazda hedeflenen doz; semptomları azaltan, güvenle tolere edilen optimum dozdur. İdame doza ulaştıktan sonra bu doz genellikle 4-6 haftada bir yapılır. İmmünoterapinin ortalama süresi 3-5 yıldır. Bu süre her hasta için farklılık gösterebilir. Hastanın yakınmalarında düzelme, ilaç tedavisine göre daha yavaş olup aylar sonra oluşur. Yakınmalar tam olarak kaybolursa bile tedaviye devam edilmelidir. İmmünoterapiye başladıktan 12-18 ay sonra beklenen yararı görmemiş hastalarda tedavi sonlandırılmalıdır. Alerjen immünoterapisine devam ederken beraberinde alerjiden korunma önlemleri alınmalı ve immünoterapiyi uygulayan hekim tarafından verilen diğer tedavilere uyulmalıdır.

## Yan Etkiler

Son yıllarda standart alerjen ekstreleri kullanımı sonrası immünoterapiye bağlı yan etki riski daha az gözlenmektedir. İmmünoterapi sonrası lokal veya sistemik yan etkiler olabilir.

- Subkutan tedavi alan hastalarda en sık lokal yan etkiler görülür. Enjeksiyon uygulanan yerde madeni bir para büyüklüğünde eritem, kaşıntı ve şişlik olması normaldir. Çapı 5 cm ve üstündeki reaksiyonlarda, hasta bir süre gözetim altında tutulur, lokal buz uygulaması ve antihistaminik ilaç verilir. Daha geniş lokal reaksiyonlarda doz ayarlaması gerekebilir. Sublingual immünoterapide ise en sık oromukozal kaşıntı ve şişme gibi lokal semptomları görülmektedir.
- Sistemik yan etkiler, lokal yan etkilere göre daha nadir olsa da tüm vücudu etkileyerek ilk 24 saatte ortaya çıkabilir. İlk 30 dakika içerisinde gözlenen yan etkiler daha şiddetli olabilir. Bu nedenle hasta gözetim altında tutularak hızlıca tedavi edilmelidir. Sistemik yan etkiler kaşıntıdan ciddi anafilaksi hatta ölüme kadar ilerleyebilir. Yaygın kaşıntı, ürtiker, dil veya dudakta anjiyoödem, nefes darlığı, ses kısıklığı, göğüste sıkışma hissi, burun akıntısı, tansiyon düşüklüğü, aritmi ve bilinç kaybı görülebilir. Hastane dışında gelişen bu gibi durumlarda hasta en yakın sağlık merkezine veya kendi alerji immünoloji hekimine başvurulmalıdır.
- Ciddi sistemik yan etkiler sonrası hastanın tedavisi gözden geçirilmelidir. Premedikasyon, altta yatan mastositoz gibi hastalıklar, doz ayarlaması gibi durumlara dikkat edilmelidir.

Sonuç olarak; tanı ve tedavi süreci iyi bilinen doğru hasta seçiminden sonra semptom ile alerjen ilişkisini gösterilmesi çok önemlidir. Bu nedenle immünoloji ve alerji hastalıkları uzmanı olan doktorların kararı sonrası immünoterapiye başlanması ve uygulanması gerekmektedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## REFERANSLAR :

1. Ali Selçuk, O Sener. Alerjide Aşı (İmmünoterapi) Tedavisi. Hasta ve Yakınları İçin Astım. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, 2015; 58-61.
2. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101.
3. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy.* 2019;74(11):2087-2102.
4. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;73(4):765-798.
5. Mueller RS. Update on Allergen Immunotherapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2019;49(1):1-7.
6. Bonini M, Jutel M. Alergen immunotherapy for asthma: Looking "Back to the Future". *Alergy* 2020; 75: 495-6.
7. Cardona V, Luengo O, Labrador-Horrillo M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes. *Alergy* 2017; 72: 35-42.
8. Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, Wüstenberg EG. Alergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study. *J Alergy Clin Immunol* 2015; 136: 1511-6.

# KONUŞMA METİNLERİ

## HİPERPARATİROİDİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

### ALPASLAN KARABULUT

HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI AD.

Paratiroid bezleri ortalama 5 x 3 x 1 mm büyüklükte olup, 12 x 2 x 1 mm - 2 x 2 x 1 mm arasında değişir. Çoğunlukla yağ dokusu ile örtülüdürler. Her bir bezin ağırlığı 10-80 mg, ortalama 35-40 mg'dır. Genellikle üst bezler alt bezlere göre daha küçüktür. Az sayıda varyasyon bulunmakla beraber insanlarda çoğunlukla 4 paratiroid bezi vardır. Sağlıklı insanların %6'sında 4'den fazla olabilir. Paratiroid hormon (PTH) sentezi paratiroid bezin esas hücreleri tarafından yapılır (1).

PTH kalsiyum homeostazisinin en önemli düzenleyicisidir. Kalsiyum düzeyinin azalması ile PTH salınımı artar ve kemik yıkımı başlar. Paratiroid hormonun paratiroid bezinden salınımı dinamiktir ve ekstrasellüler kalsiyum düzeyine bağlıdır (2).

Paratiroid hormon etkileri:

- Kemik rezorpsiyonu artar
- Böbrekte 1 $\alpha$  hidroksilaz aktivitesi artar ve 1,25 (OH) $_2$  D vitamini düzeyi artar
- Barsaktan kalsiyum emilimi artar
- Böbrek distal tubulusunda kalsiyum geri emilimi artar

#### Primer hiperparatiroidizm

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), paratiroid bezlerinin bir ya da daha fazlasının PTH aşırı salgılanmasıyla hiperkalsemi ile karakterize bir endokrin hormon bozukluğu hastalığıdır. En sık 5. Ve 6. dekatta görülür ve kadın/erkek oranı 3/1 dir (3,4). PHPT'de hastalığın etkeni %80-85 tek bezden kaynaklanan paratiroid adenomlarıdır. Hiperplazi %15-20 ve karsinom %1-2'sini oluşturmaktadır (5).

En sık görülen semptomlar renal semptomlar, kemik hastalığı, hipertansiyon, peptik ülser, kilo kaybı, baş ağrısı, nevroz, hematüri ve poliüridir. Radyolojik olarak, subperiostal rezorpsiyon, jeneralize osteopeni, kemik kistleri kraniografide tuz biber manzarası, yumuşak doku kalsifikasyonu ve nefrolitiazis görülebilir (6).

Primer hiperparatiroidizmde laboratuvar bulguları: Hiperkalsemi, iPTH yüksek, veya normalin üst sınırında, fosfor düşük veya normal alt sınırında, hafif hiperkloremik asidoz ve yüksek kemik alkalin fosfat düzeyi saptanır (7).

PHPT'de D vitamini yetersizliği sıktır. Bu nedenle 25(OH)D düzey ölçümü yapılmalıdır. Sekonder hiperparatiroidiyi ekarte etmek için tercihan vitamin D düzeyi 30 ng/ml'nin üzerine çıkarılmalıdır. Böbreğin kalsiyum yükünü belirlemek ve familial hipokalsiürik hiperkalsemi ayırıcı tanısı için 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi ölçülmelidir. Tanı sırasında antero-posterior lomber, femur, önkol kemik mineral yoğunluk ölçümleri (DXA) yapılmalıdır (8).

Biyokimyasal tanıdan emin olunduktan sonra, lokalizasyon yapılmalıdır. Ultrasonografi, boyundaki paratiroid patolojisini saptamada oldukça etkilidir. Lokalizasyon yeri olarak mediasten düşünülmüyorsa, manyetik rezonans görüntüleme veya tercihan 4 boyutlu bilgisayarlı tomografi kullanılmalıdır. Tc $^{99m}$  -sestamibi görüntüleme, minimal invaziv paratiroidektomi öncesinde sestamibi ve yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile preoperatif lokalizasyon ve intraoperatif PTH ölçümü, değerli lokalizasyon yöntemleridir (9).

Tüm semptomatik PHPT olgularında cerrahi tedavi endikedir. Asemptomatik olan bazı seçili olgularda da cerrahi uygulanabilir (10). Asemptomatik primer hiperparatiroidizmlili hastalarda şu kriterlerden birinin varlığında operasyon düşünülmelidir. Serum kalsiyum konsantrasyonunun üst limitin 1 mg/dl üzerinde olması, kreatinin klirensinin 60 ml/dk altında olması, KMY ölçümlerinde osteoporoz veya frajilite kırığı varlığı, idrar kalsiyum atılımının 400 mg/gün üzerinde olması ve hastanın 50 yaşından genç olması (8).

# KONUŞMA METİNLERİ

Medikal tedavi ise hiperparatiroidizmi hiperkalsemik ve cerrahiye gidemeyecek hastalarda alternatif olabilir. Hidrasyon, diyetle kalsiyum kısıtlaması (*gıda ile alınan kalsiyumun 800 mg/günü geçmemesi*), furasemid (*40-160 mg/gün*), forse diürezis (*serum fizyolojik 4-6 litre ve 20-100 mg furasemid verilir*), oral fosfat, plikamisin, kalsitonin bifosfonatlar medikal tedaviyi içerir (9).

## Sekonder hiperparatiroidizm

Sekonder hiperparatiroidizm (SHPT) serum kalsiyum (Ca) düzeylerinin kronik düşüşü ile ilgili herhangi bir durum tarafından neden olunan ve kalsiyum dengesini sürdürmek için sekonder adaptif cevaptır. Düşük serum Ca düzeyleri paratiroid bezlerinin kompensatuar aşırı aktivitesine yol açar. Kronik böbrek hastalığı SHPT'nin sık sebebidir. Bundan başka diyetle uygunsuz Ca alımı, steatore, ve vitamin D yetmezliğini içeren diğer hastalıklar bu duruma yol açabilir (11).

Uzun süreli SHPT sonrası hiperplaziye uğrayan paratiroid bezlerinin otonom parathormon salgılama özelliği kazanmasına tersier hiperparatiroidizm denir.

## Kaynaklar

1. Özarmağan S, Tezelman S. "Paratiroid hastalıkları", G. Kalaycı, (editör): Genel Cerrahi cilt 1. sayfa: 467-480, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002.
2. Talbot JR, Guardo P, Seccia S, et al: Calcium bioavailability and PTH acute changes after oral intake of dairy and nondairy products in healthy volunteers. *Osteoporos Int* 1999; 10: 137-147
3. Rahbari R, Holloway AK, He M, Khanafshar E, Clark OH & Kebebew E. Identification of differentially expressed microRNA in parathyroid tumors. *Annals of Surgical Oncology* 2011;18: 1158-1165
4. Thakker R. Genetics of parathyroid tumours. *Journal of Internal Medicine* 2016;280: 574-583.
5. Egan RJ, Scott-Coombes DM. The surgical management of sporadic primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32: 847-59.
6. Dirican A, Yönder H, Karakaş S et al. Paratiroid adenomlarında klinik ve cerrahi deneyimimiz. *Endokrinolojide Diyalog* 2014, 11(1): 61-65
7. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99: 3570-9
8. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2020.
9. Bandeira F, Griz L, Chaves N, Carvalho NC, Borges LM, Lazaretti-Castro M, Borba V, Castro LC, Borges JL, Bilezikian L. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism – A scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57: 406-24.
10. Oertli D. Indications for parathyroidectomy. *Praxis (Bern 1994)* 2007; 96: 981-988. doi:10.1024/1661-8157.96.24.981
11. Dumasius V, Angelos P. Parathyroid surgery in renal failure patients. *Otolaryngol Clin N Am* 2010; 43: 433-40

# KONUŞMA METİNLERİ

## ANKILOZAN SPONDİLİT TEDAVİSİNDE İLAÇLARIN ETKİNLİĞİ

ALPER SARI

HACETTEPE ÜNİ. TIP FAK. DAHİLİYE BD. ROMATOLOJİ AD.

Ankilozan spondilit aksiyel iskeletin inflamasyonu ile karakterize romatolojik bir hastalıktır. Ağrı ve mobilite bozukluğuna neden olarak ciddi bir hastalık yükü ve işgücü kaybına neden olmaktadır. Ankilozan spondilite tedavi hedefleri ağrının ve tutukluğun azaltılması yaşam kalitesinin artırılması, yapısal hasarın önlenerek spinal mobilitenin korunmasıdır. Günümüzde ankilozan spondilitin farmakolojik tedavisinde kullanılan farklı tedavi seçenekleri aşağıda özetlenmiştir.

### Non steroid antiinflamatuar ilaçlar

Siklooksijenaz enzim inhibisyonu yoluyla arasidonik asitten prostoglandinler gibi inflamatuvar moleküllerin sentezini önleyerek etki gösterirler. Ankilozan spondilite ağrı ve hastalık aktivitesi üzerindeki faydalı etkileri randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (1). Avrupa ve Amerika'da yayınlanan tedavi kılavuzlarında non steroid anti inflamatuvar ilaçların maksimum dozda kullanılması önerilmektedir (2,3). Randomize kontrollü bir çalışmada 2 yıllık izlemde selekoksibin devamlı kullanımının luzum halinde kullanımına göre sindezmozit oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Ancak diklofenak ile yapılan bir çalışmada bu doğrulanamamıştır.

### Biyolojik ajanlar

#### Tümör nekrozis alfa inhibitörleri (TNFi)

Soluble ve membrana bağlı TNF'nin reseptörleri üzerinden etki göstermesini engelleyen moleküllerdir. Günümüzde AS tedavisinde kullanılan 5 orjinal TNFi molekülü bulunmaktadır. İnflksimab,adalimumab ve golimumab monoklonal antikolar, sertolizumab IgG'nin pegile fab fragmanı etanercept ise P75TNFR ve FC parçası füzyon proteinidir. İnflksimab intravenöz, diğerleri ise subkutan olarak kullanılmaktadır. TNF inhibitörlerinin hastalık aktivitesinde plaseboya göre anlamlı azalma sağladığı birçok randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.

Tedavide birbirlerine net üstünlükleri olmasa da inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve üveit gibi komorbid durumların varlığında monoklonal antikoların kullanılması önerilmektedir (2,3). Gerek etik sorunlar gerek radyografik progresyonun gösterilmesi için gerekli sürenin uzun olması nedeniyle TNF inhibitörlerinin sindezmozit oluşumu ve radyolojik hasar üzerindeki etkileri halen tartışmalıdır. Ancak gözlemsel çalışmalarda anti TNF tedavisine başlamadaki gecikmenin radyografik hasar gelişimi riskinde artışa neden olduğunun gösterilmesi erken dnemde anti TNF ajanlar ile inflamasyonun baskılanmasının ileride sindezmozit oluşumunu azaltabileceğini düşündürmektedir. Güncel AS tedavi kılavuzları nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar ile yeterli cevap alınamayan hastalarda ikinci basamak tedavi olarak anti TNF ajanların kullanılmasını önermektedir.

#### İnterlökin 17 (IL-17) inhibitörleri

Th17 hücrelerinden salınan ana sitokin olan IL17 nin AS patogenezinde rolünün gösterilmesi sonrası bu sitokini bloke eden ajanların hastalık tedavisinde faydalı olabileceğini göstermiştir. Geliştirilen moleküllerden sekukinumab ve iksekizumab IL17 yi brodalumab ise IL17 reseptörünü hedeflemektedir. Sekukinumab ve iksekizumabın 16. haftada plaseboya göre anlamlı olarak yüksek oranda hastalık aktivitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (4,5). Kılavuzlarda NSAID dirençli hastalarda veya antiTNF ajanlara dirençli hastalarda kullanılması önerilmektedir.

#### Tirozin kinaz inhibitörleri

Birçok sitokin hücre içi yolağını oluşturan JAK STAT yolunu inhibe ederek etki gösteren bu ajanlar RA ve PSA gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. JAK 1 ve 3 inhibisyonu yapan tofasitinibin günde 2 kez 5 mg dozunda plaseboya göre anlamlı olarak yüksek oranda hastalık aktivitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (6). Anti TNF ve anti IL17 ajanlara yeterli cevap elde edilemeyen AS hastalarında kullanılması önerilmektedir.



# KONUŞMA METİNLERİ

## Kaynakça

1. Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, Coombs J, Zwillich S. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.*2006 Sep;33(9):1805-12.
2. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.*2017 Jun;76(6):978-991.
3. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D. 2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Oct;71(10):1599-1613.
4. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Poddubnyy D, Emery P. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)* .2019 May 1;58(5):859-868.
5. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A. 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.* 2018 Dec 8;392(10163):2441-2451.
6. Deodhar A, Sliwiska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2021 Apr 27;80(8):1004-1013.

# KONUŞMA METİNLERİ

## OBEZİTE MEDİKAL TEDAVİ PRATİK NOKTALAR

**ARZU BİLEN**

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Obezite, yetişkinlerde, adolesanlarda ve çocuklarda prevalansı gittikçe artan ve günümüzde küresel bir salgın olarak kabul edilen kronik bir hastalıktır. Enerji alınması ve harcanması arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak vücutta aşırı yağ birikimi obeziteye yol açar. Yaklaşık 2000 yıldan beri fazla kilolu olma ve bunun sonucunda ortaya çıkabilecek komorbid durumlar tıp tarihinde bilinmektedir.[1]

2015 yılında tüm dünyada yaklaşık 605 milyon yetişkin obez varken, 1980' den sonra birçok ülkede prevalansı katlanarak artmaya devam etmektedir. Kadın ve erkeklerde benzer oranda artış varken, günümüzde çocukluk çağına obezite prevalansı da gittikçe artış göstermektedir. Vücut kitle indeksi (BMI) yüksek olan kişilerde obeziteye bağlı ölümlerin üçte ikisinin kardiyovasküler hastalıklardan dolayı olduğu bildirilmiştir. Bu yüzden obezite tüm toplumların sorunu haline gelmiştir.[2]

Ülkemizde yetişkin toplumunda obezite prevalansı, %30'luk kritik yüksek oranı aşmıştır. Obezite sıklığı kadınlarda daha yüksek olmakla beraber, son yıllarda erkeklerdeki hızlı artış da dikkati çekmektedir. Türkiye'de obezite prevalansının, 1997-98 yıllarında 540 merkezde gerçekleştirilen, 20 yaş ve üstü 24788 kişinin incelendiği Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışması'nda, %22,3 (kadın %30, erkek %13) olduğu saptanmıştır. TURDEP-I Çalışması'ndan 12 yıl sonra, aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II Çalışması'nda ise obezite sıklığı, genel toplumda %35 (kadın %44, erkek %27) bulunmuştur. Çalışma sonuçları, TURDEP-I popülasyonuna göre standardize edildiğinde, 1998 ile 2010 yılı karşılaştırıldığında Türkiye'de yetişkin toplumunda obezite prevalansının %22,3'ten %31,2'ye yükseldiği görülmüştür. Obezite prevalansı kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında artmıştır. Obezite prevalansı, 20'li yaşlardan itibaren artarak kadınlarda 45-74 yaş grubunda %50'yi ve erkeklerde 45-64 yaş grubunda %30'u aşmakta, ileri yaşlarda ise azalma eğilimi göstermektedir.[3]

Obezite prevalansındaki artışın başlıca nedenleri; gelişen teknoloji ile birlikte, yaşam biçiminin kolaylaşmasından dolayı fiziksel aktivitenin azalması ve beslenme alışkanlıklarının hızla değişmesi sonucunda enerji alımının artmasıdır. Ayak üstü (fast-food) hızlı yenen sağlıksız besinler rafine karbonhidratlardan zengin, bitkisel liflerden fakir, aşırı yağlı, enerji-yoğun beslenme tarzı obeziteye yol açan en önemli faktörlerdendir.

Obezite; diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, nonalkolik karaciğer yağlanması, serebrovasküler hastalıklar, uyku apnesi, infertilite, kanser dahil birçok hastalığın morbidite ve mortalitesindeki artışla yakından ilişkilidir. Bununla birlikte birçok çalışmanın sonucunda, kilo kaybının obeziteye bağlı mortalitenin azalmasıyla yakın ilişkili olduğu bildirilmektedir.

Bu sebeplerden dolayı toplumda obezite taraması toplumsal sağlığın gelişimi açısından önemlidir. Toplumda birçok birey obezite tanısı almadan hayatına devam etmektedir. Obezite taramasında tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ölçüm BMI'dir. BMI vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle hesaplanır (kg/m<sup>2</sup>). BMI'nin ölçülmesi kolaydır, güvenilirdir; vücut yağ yüzdesi ve vücut yağ kütlesi ile koreledir.[4] BMI ölçümü yaparken özellikle yoğun spor yapan kas kütlesi fazla olan kişilerde yanlış yüksek sonuç verebileceği gibi aynı şekilde kas atrofisi gelişmiş yaşlı kişilerde de sonucun olduğundan düşük çıkma olasılığını göz önünde bulundurmak gerekir.

Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından benimsenen BMI için önerilen sınıflandırmalar aşağıda belirtilmektedir.[5, 6]

Düşük kilolu – <18.5 kg/m<sup>2</sup>

•Normal kilolu – ≥18.5 - 24.9 kg/m<sup>2</sup>

•Fazla kilolu – ≥25.0 - 29.9 kg/m<sup>2</sup>

# KONUŞMA METİNLERİ

•Obez –  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>

- Class I – 30.0 - 34.9 kg/m<sup>2</sup>
- Class II – 35.0 - 39.9 kg/m<sup>2</sup>
- Class III –  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>

Obezite taraması yapılan hastalarda bakılan önemli bir klinik durum da abdominal yağlanmadır. Abdominal yağlanmayı ve dolayısıyla obeziteyi değerlendirmek için kullanılabilir diğer bir ölçüm metodu da bel çevresi ölçümüdür. Abdominal obezitesi olan hastalar kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı için yüksek risk altındadır ve daha yüksek genel ölüm oranlarına sahiptir. Farklı toplumlarda farklı kesim noktaları kullanılmaktadır.[7]

Obezite değerlendirmesinde BMI ve bel çevresi dışında; bel-kalça oranı, bel-boy oranı, visseral adipozite indeksi (VAİ) gibi antropometrik ölçümler de vardır. Bunların dışında klinikte kullanılabilir, daha net ölçümlere dayalı birçok farklı teknik de mevcuttur. Bu teknikler arasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), döteryum oksit (D2O), dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) ve biyoelektriksel impedans sayılabilir. Fakat bu teknikleri klinik pratikte her zaman uygulamak mümkün değildir. Hastaya uygulaması zor, zaman alıcı ve pahalı olabilir.[3]

Obezite tedavisine başlamadan önce hastalara detaylı fizik muayene yapılmalıdır. Beraberinde rutin tetkiklerin yanısıra gerekirse hormonal açıdan hastalar tetkik edilmeli, obezite altında yatan olası bir endokrin patoloji açısından hastalar değerlendirilmelidir. Obezite tedavisinde amaç komorbid durumları iyileştirmek veya engellemek, bununla birlikte yaşam kalitesini arttırmaktır. Vücut ağırlığının yüzde 5' i kadar kilo kaybının kişinin sağlığına faydalı olduğu bildirilmiştir.[8] Hem ilaç hem de davranışsal müdahale kullanılarak yüzde 5 ila 10' luk kilo kaybı çok iyi bir yanıt olarak kabul edilir ve yüzde 10' u aşan kilo kaybı mükemmel bir yanıt olarak kabul edilir.

Obezite tedavisinin ilk yönetimi, kapsamlı bir yaşam tarzı değişikliği yapmaktır. Yaşam tarzı değişiklikleri; diyet, egzersiz ve davranış değişikliklerinin bütünüdür. Kilo kaybından fayda görecektüm hastalar diyet, egzersiz ve kilo verme hedefleri konusunda mutlaka danışmanlık almalıdır.

Günümüzde kilo kaybı için önerilen ve denenilen birçok diyet tipi vardır. Verilen diyetin sürdürülebilir olması önemlidir. Bireyin; yaşına, cinsiyetine, fiziksel aktivite durumuna, yaşam biçimine ve fizyolojik durumuna uygun tüm besin öğesi gereksinimlerini yeterli ve dengeli bir şekilde sağlayarak günlük kalori ihtiyacının 500-1000 kkal altında beslenmesiyle kilo vermek asıl hedef olmalıdır.[9] Çok düşük kalorili diyetler (< 800 kkal ) ve tek tip beslenme uygulanan diyetler uzun vadede önerilmemektedir.

Kilo alımını önlemek ve kardiyovasküler sağlığı iyileştirmek için haftada beş ila yedi gün, yaklaşık 30 dakika veya daha fazla fiziksel aktivite yapılmalıdır. Kilo kaybı sağlamak için ise egzersiz süresi arttırılmalıdır. Aerobik ve direnç antrenmanlarını içeren çok bileşenli bir program tercih edilir. Egzersiz önerirken; mevcut tıbbi durumlar, yaş ve egzersiz türleri için kişinin tercihleri dikkate alınmalıdır.[10]

İlaç tedavisi obezite tedavi rejiminde yardımcı bir bileşendir. Vücut kitle indeksi  $>30$  kg/m<sup>2</sup> veya vücut kitle indeksi 27-29.9 kg/m<sup>2</sup> olan ve kilo ile ilgili komorbid durumları olan, kilo verme hedeflerine ulaşamamış (toplam vücut ağırlığının 6 ay içinde en az yüzde 5'i kadar kayıp) kişilerde ilaç tedavisiyle kilo verme desteklenmelidir. İlaç tedavisine başlama kararı bireyselleştirilmelidir. Tüm tedavi seçeneklerinin risk ve yararlarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra başlanmalıdır.[11]

**Orlistat**, güçlü ve selektif bir pankreatik lipaz inhibitörüdür. İntestinal yağ sindirimini azaltır. Ülkemizde 120 mg' lık dozu ile kullanımdadır ve yemek sırasında kullanılır. Günlük ideal dozu 3x1 olmakla birlikte öğün atlanıyorsa veya yağsız yemek yeniyorsa o doz atlanır. Gastrointestinal sistem ile ilgili yan etkileri (yağlı dışkılama, gaz, şişkinlik, gaita inkontinansı vs) sıklıkla görülür. 65 yaş üstü kullanımında veriler sınırlıdır. Sistemik olmaması, kombinasyon tedavilerine uyumlu olması, alkol ve madde bağımlılığı öyküsü olanlarda kullanılabilir olması ilacın avantajlarıdır.

# KONUŞMA METİNLERİ

**Liraglutid**, dipeptidil peptidaz (DPP)-IV enzimi tarafından metababolize edilmeye dayanıklı uzun etkili bir GLP-1 reseptör agonistidir. Glukoz bağımlı insülin salınımını uyarır, glukagon yanıtını azaltır ve gastrik boşalmayı yavaşlatarak iştahı azaltır. Tedaviye günlük 0,6 mg subkutan ile başlanıp yan etki durumuna göre doz haftalık olarak titre edilerek 3 mg/gün'e kadar artırılmaktadır. Liraglutidin 3 mg/gün subkutan kullanımı iştahı azaltıp, doyunluğu ve enerji harcanmasını arttırmaktadır. Gebelerde, daha önce akut pankreatit geçirenlerde, bireysel veya aile öyküsünde medüller kanser öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır. Bariyatrik cerrahi sonrası kullanımı için çalışmalar mevcut olup, alkol ve madde bağımlılığı öyküsü olanlarda da kullanılabilir. 65 yaş üstü kullanımı için verilerin sınırlı olması ve enjeksiyon formunda olması dezavantajdır. Obezite tedavisinde liraglutid 3 mg/gün kullanımının 3 yıllık verileri mevcut olup, devamına engel bir yan etki oluşmaz ise bu süreler içinde güvenle kullanılabilir. Ülkemizde kullanımı mevcuttur.

**Fentermin-topiramet**, Fentermin yapısal olarak amfetamine benzeyen, norepinefrin salınımını arttırıp iştahı basıkılayan santral etkili sempatomimetik amindir. Topiramet ise voltaj kapılı iyon kanallarını düzenleyen, GABA aktivitesini arttıran, glutamat reseptörlerinin AMPA/kainate subtipini ve karbonik anhidrazı inhibe eden bir fruktoz monosakkariddir. Özellikle orlistat veya liraglutide tahammül edemeyen, kontrolsüz hipertansiyon veya koroner kalp hastalığı olmayan obezitesi olan erkekler veya menopoz sonrası kadınlar için bir seçenektir. En sık yan etkileri ağız kuruluğu, kabızlık, taşikardi ve parestezidir. Ayrıca depresyon, anksiyete ve dikkat bozukluğu gibi psikiyatrik ve kognitif yan etkiler görülebilir. Hipertiroidizm, glokom ve gebelik durumlarında ve monoamin oksidaz kullanımı sırasında ya da kullanımını takip eden 14 gün içinde kullanımı kontrendikedir.

**Naltrekson/bupropion**, Hipotalamusun arkuat nukleusundaki proopiomelanokortin hücreleri (POMC),  $\alpha$ -melanosit stimüle edici hormon ( $\alpha$ -MSH) üretimini arttırarak enerji tüketiminin artmasına ve besin alımının ve vücut ağırlığının azalmasına yol açarlar. Obez ve sigara kullanan kişilerde hem obezite tedavisi hem de sigarayı bırakmada etkili olabilir. Kardiyovasküler yan etkileri açısından yeterli çalışma olmadığından dikkatle kullanımı önerilmektedir.

Mevcut sempatomimetik ilaçlar (**fentermin, dietilpropion, benzfetamin ve fendimetrazin**), potansiyel yan etkileri nedeniyle obezitenin kısa süreli (12 haftaya kadar) tedavisi için yalnızca ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Kardiyovasküler hastalık, hipertiroidizm, glokom, MAO inhibitör tedavisi alanlar, gebelik ve emziren annelerde kontrendikedir.[12]

Obezite tedavisinde etkin bir tedavi yöntemi de cerrahidir. Obezite cerrahisi adayları arasında BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup> veya BMI 35 ila 39,9 kg/m<sup>2</sup> olan ve en az bir ciddi komorbiditesi olan, diyet, egzersiz ve ilaç tedavisi ile kilo verme hedeflerine ulaşmamış ergenler ve yetişkinler yer alır.[13] Tüm bu tedavilere ek olarak bazı alternatif diyet ürünleri ve yöntemleri olmasına rağmen, yeterince kanıt olmadığından, obezite dernekleri tarafından önerilmemiştir.

## Kaynaklar

1. Ryan, D.H., B.C. Hansen, and W.T. Cefalu, George A. Bray, MD: Progress in Obesity-Multidisciplinary Research, Multidimensional Man. Diabetes Care, 2016. 39(9): p. 1481-5.DOI: 10.2337/dc16-1375.
2. Afshin, A., et al., Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. N Engl J Med, 2017. 377(1): p. 13-27.DOI: 10.1056/NEJMoa1614362.
3. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019.
4. Gallagher, D., et al., How Useful Is Body Mass Index for Comparison of Body Fatness across Age, Sex, and Ethnic Groups? American Journal of Epidemiology, 1996. 143(3): p. 228-239.DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008733.
5. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res, 1998. 6 Suppl 2: p. 51s-209s.
6. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. 894: p. i-xii, 1-253.
7. Janssen, I., P.T. Katzmarzyk, and R. Ross, Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. Am J Clin Nutr, 2004. 79(3): p. 379-84.DOI: 10.1093/ajcn/79.3.379.

# KONUŞMA METİNLERİ

8. Knowler, W.C., et al., Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002. 346(6): p. 393-403.DOI: 10.1056/NEJMoa012512.
9. Dansinger, M.L., et al., Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *Jama*, 2005. 293(1): p. 43-53.DOI: 10.1001/jama.293.1.43.
10. Piercy, K.L., et al., The Physical Activity Guidelines for Americans. *Jama*, 2018. 320(19): p. 2020-2028.DOI: 10.1001/jama.2018.14854.
11. Bray, G.A. and D.H. Ryan, Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation*, 2012. 125(13): p. 1695-703. DOI: 10.1161/circulationaha.111.026567.
12. Bray, G.A. and F.L. Greenway, Pharmacological treatment of the overweight patient. *Pharmacol Rev*, 2007. 59(2): p. 151-84.DOI: 10.1124/pr.59.2.2.
13. Rubino, F., et al., Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*, 2016. 39(6): p. 861-77.DOI: 10.2337/dc16-0236.

# KONUŞMA METİNLERİ

## DİREKT ORAL ANTİKOAGÜLANLAR (YENİ NESİL ORAL ANTİKOAGÜLANLAR), KİME VERELİM? NE ZAMAN VERELİM?

**ARZU OKYAR BAŞ**

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

Son yıllarda tromboembolik hastalıkların önlenmesi ve yönetimi alanında yapılan çalışmalar sayesinde, antikoagülasyonun sağlanması amacıyla kullanılacak çok sayıda alternatif ortaya çıkmıştır. Uzun yıllardır kullanılan heparinler ve K vitamini antagonistlerinin yanı sıra, direkt olarak trombin ya da faktör 10a'yı etkileyen ve adını da burdan alan yeni nesil oral antikoagülanlar kullanıma girmiştir. Bu yazı direkt oral antikoagülanların (DOAK) karakteristikleri, risk ve faydalarını gözden geçirerek uygun kullanımı konusunda bilgi sağlamayı amaçlamaktadır.

### 1. Direkt Trombin İnhibitörleri

Direkt trombin inhibitörleri dolaşımda bulunan ya da pıhtılaşmış Faktör 2a'yı (trombin) inaktive ederek etki eder. Bu nedenle özellikle akut koroner sendrom tablosunun tedavisinde önem arz etmektedirler. Heparinden farklı olarak platelet faktör 4a'ya bağlanmadıklarından heparin ilişkili trombositopeniye neden olmazlar.

#### 1.1. Oral Direkt Trombin İnhibitörleri

Dabigatran (PRADAXA®) şu an klinik kullanımda olan tek oral direkt trombin inhibitörüdür. Dabigatran etexilate olarak oral yolla öncü ilaç olarak alınır, karaciğerde etkin formu olan dabigatrana dönüştürülür. Emilimi besinden etkilenmez. Normal böbrek fonksiyonu olan bireylerde yarı ömrü 12-17 saattir.[1] Dabigatran mutlaka orijinal koruyucu kutusunda muhafaza edilmelidir. Güvenli kılıfının bozulması durumunda nemlenerek etkinliğini kaybedebileceği için ilaç saklama kutularında muhafaza edilmemelidir. Orijinal kutusunda olsa dahi kutu açıldıktan 4 ay içerisinde kullanılmalıdır. Kapsüller kırılmamalı ya da kullanılmadan önce açılmamalıdır. Kapsül kılıfının ortadan kaldırılması durumunda oral bio yararlanımda dramatik bir artış gözlenir. [2]

##### 1.1.1. Dabigatran Kullanım Alanları ve Dabigatran Dozları

Dabigatranın aşağıda ayrıntılı olarak bahsedilen birçok kullanım alanı vardır. Genellikle standart bir dozla monitorizasyona ihtiyaç olmadan kullanılır. Uygun dozda (düşük dozda kalmayarak ) kullanımı antikoagülan etkinin sağlanmasında oldukça önemlidir. Maksimum antikagülan etkiye ilacın alınmasından iki-üç saat sonra ulaşılır. [3] Atılımı idrar yoluyla olmaktadır.[4] Doz ayarlaması klinik endikasyona ve hastanın renal fonksiyonlarına göre yapılmaktadır. Prostetik kalp kapağı varlığında ya da gebelikte kullanımı önerilmemektedir.

##### 1.1.1.1. Venöz Tromboemboli Primer Profilaksisi

Cerrahi olacak hastalarda primer venöz tromboemboli profilaksisi endikasyonu ile cerrahiden 1-4 saat sonra 110 mg verilir. Devam dozu 220 mg/gündür. Kalça operasyonları sonrası bu dozda 28-35 gün, diz operasyonları sonrasında 10 gün tedaviye devamı önerilir. [2]

##### 1.1.1.2. Venöz Tromboemboli Tedavisi ve Sekonder Profilaksisi

5-10 gün parantral antikoagülan tedaviyi takibinen ,12 saat arayla verilecek 150 mg oral dozu (2x150 mg) olarak tedaviye devamı önerilir. [2]

##### 1.1.1.3. Atrial Fibrilasyonda İnme Profilaksisi

Günde 2 kez 110 mg ya da 150 mg dozunda kullanılabilmesine dair öneriler mevcuttur. Son çalışmalar 75 yaş ve üzeri hastalarda doz azaltılmasını (150 mg/gün tek doz ya da 2x110 mg) önermektedir.[5]

# KONUŞMA METİNLERİ

## 1.1.1.4. Akut Koroner Sendrom ve Koroner Arter Hastalığı Medikal Tedavisi

Medikal tedavi ile takip edilen akut koroner sendrom olgularında, 6 ay içerisinde major ya da klinik anlamlı minor kanam riskini arttırmaması nedeniyle, antiplatelet tedaviye rutin dabigatran eklenmesi önerilmemektedir.[6] Yoğun tedavi endikasyonu olduğu belirlenen ve ikili antiplatelet tedaviye ek antikoagülan tedavi ile takip edilecek hastalarda antikoagülan tedavi de alternatif olarak dabigatran da 2x150 mg ya da 2x110 mg dozunda kullanılabilir.

## 1.1.2. Dabigatran Doz Ayarlaması Gereken Durumlar

### 1.1.2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Dabigatran büyük ölçüde böbrekten atılan bir ilaç olması nedeniyle bozulmuş renal fonksiyon varlığında yarı ömrü uzamaktadır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 15-30 ml/dk aralığında olan bireylerde, tam dozda kullanımı artmış kanama riski ile ilişkili olduğundan, bu hastalarda doz azaltımı (2x75 mg) önerilmektedir.[7] Amerika Birleşik Devletleri'nde GFR'nin 15 ml/dk'nın altında olduğu ya da hemodiyalize giren hastalarda dabigatran kullanımını önermezken, Kanada ve Avrupa Birliği ülkelerinde GFR'nin 30 ml/dk'nın altında olduğu durumlarda dabigatran kullanımı önerilmemektedir.

### 1.1.2.2. Vücut Kitle İndeksi

Dabigatranın vücut kitle indeksi (VKİ) yüksek bireylerde etkinlik ve toksik etkilerine yönelik bilgi kısıtlıdır. Bazı kaynaklar tarafından VKİ >40 kg/m<sup>2</sup> ya da 120 kg'ın üstünde vücut ağırlığı olan bireylerde dabigatrandan uzak durulması önerilmektedir.[8]

## 1.1.3. Dabigatrana Bağlı İstenmeyen Yan Etkiler

### 1.1.3.1. Kanama

En önemli yan etkisidir. Yapılan çalışmalarda ortalama kanama riski varfarin ile benzerdir. İntrakranial kanama riski varfarine göre hafifçe daha az olmakla birlikte, 2x150 mg dozunda gastrointestinal kanama riski varfarine göre biraz daha fazladır.[5, 9] Idarucizumab, anti-dabigatran monoklonal antikor olup dabigatranın antikoagülan etkisinin acilen geri döndürülmesi gereken durumlarda antidot olarak kullanılabilir [10].

### 1.1.3.2. Dispepsi

Bazı çalışmalarda %12-31 arasında insidansı olduğu bildirilen sık görülen bir yan etkisidir.[11] 18.113 atrial fibrilasyon hastası ile yapılan bir çalışmada dabigatran kullanan grupta, varfarin kullanan gruba göre kanama dışı gastrointestinal yan etkiler (dispepsi, dismotilite, reflü) daha sık olarak bildirilmiştir.[12] Bu durum bazı hastalarda dabigatran kullanımını kısıtlamaktadır.

## 2. Direkt Faktör 10a İnhibitörleri

Dolaşımdaki ya da pıhtılaşmış Faktör 10a'yı inhibe ederek etki eder. Direkt faktör 10a inhibitörlerinin tamamı oral olarak kullanılmakta olup klinik kullanımda olan paranteral form henüz mevcut değildir.

Atımları kısmen renal yolla (%25-30) olur ve geri kalan kısmı karaciğerde metabolize edilir. Bu nedenle karaciğer disfonksiyonu durumu vücutta ilacın birikmesi ile sonuçlanabilir ancak direkt faktör 10a inhibitörlerinin kendilerinin ciddi karaciğer hasarına yol açmadıkları gösterilmiştir.[13]

Obez hastalarda etkinlik ve toksisitetlerine ilişkin kısıtlı veri mevcuttur. Bazı kaynaklar tarafından VKİ >40 kg/m<sup>2</sup> ya da 120 kg'ın üstünde vücut ağırlığı olan bireylerde bu ajanlardan uzak durulması önerilmektedir.[8]. 2017'de rivaroksaban özelinde yapılan bir çalışmada ilgili populasyonda da standart dozun güvenle kullanılabileceği önerilmiştir.[14] Bu konudaki bilgiler halen kısıtlıdır.

Andexanet alfa, Direkt Faktör 10 a inhibitörlerinin antidotu olarak bu ajanlara bağlı hayatı tehdit edici kanamalarda onay almış olsa da kullanımına dair deneyim halen kısıtlıdır.

## 2.1. Rivaroksaban

Rivaroksaban (XARELTO ®) yarı ömrü ortalama 5-9 saat olan (yaşlılarda 11-13 saate uzayabilir) bir oral direkt faktör 10a inhibitörüdür.

# KONUŞMA METİNLERİ

15-20 mg'lık tabletleri mevcut olup standart bir dozla monitorizasyon gerekmeden verilmektedir.1Tabletlerin yemekle birlikte alınması önerilmektedir. Dozlama endikasyona ve renal fonksiyona göre değişiklik göstermektedir.

## 2.1.1.Rivaroksaban Kullanım Alanları ve Dozları

### 2.1.1.1.Venöz Tromboemboli Primer Profilaksisi

Yapılacak cerrahiye göre devam süresi değişmekle beraber günlük 10 mg dozunda verilmesi önerilmektedir.10 mg dozunda kullanımda yemekle ya da yemekten bağımsız alınabilir.

### 2.1.1.2.Venöz Tromboemboli Tedavisi ve Sekonder Profilaksisi

Günde 2 kez, 15 mg dozunda 21 gün (yemeklerle beraber) kullanımını takiben günde 1 kez 20 mg dozunda kullanımı önerilmektedir. Seçilmiş hastalarda 6. Aydan sonra 10 mg dozuna düşülebilir ancak halen artmış venöz tromboemboli riski olan kişilerde 20 mg gün dozuyla devam edilmesi gerekmektedir.[15]

### 2.1.1.3. Atrial Fibrilasyonda İnme Profilaksisi

Glomerüler filtrasyon hızı 50 ml/dk'nın üzerinde olan bireylerde 20 mg gün, 50 ml/dk'nın altında olanlarda ise 15 mg/gün dozunda kullanımı ve akşam öğünüyle birlikte alımı önerilmektedir.

### 2.1.1.4.Stabil Kardiyovasküler Hastalık Varlığında Sekonder Koruma

Günde 2 kez 2,5 mg dozunda ve aspirin ile kombine kullanımı önerilmektedir.

## 2.1.2.Rivaroksaban Doz Ayarlaması Gereken Durumlar

### 2.1.2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 30 ml/dk'nın altında olan kişilerde, venöz tromboemboli tedavisi, primer ya da sekonder profilaksisinde rivaroksaban kullanımı önerilmemektedir. GFR'si 15 ml/dk'nın altında olanlarda ve ciddi karaciğer yetmezliği olanlarda (koagülopatinin eşlik ettiği Child-Pugh Class B ve C) hiçbir endikasyon ile kullanımı önerilmemektedir.[16]

### 2.1.2.2. CYP-3A4 ve P-glikoprotein İnhibitörleri İle Birlikte Kullanımı

Bu grup ilaçlarla (örneğin sistemik ketokonazole, itakonazole, vorikonazole, posakonazole or ritonavir) ciddi ilaç etkileşimi olabileceğinden, birlikte kullanımı kontrendikedir. CYP-3A4 ve P-glikoprotein'den sadece birini etkileyen ilaçların ise rivaroksabanın etkinliğini belirgin olarak değiştirmedeği gösterilmiştir.[17]

## 2.1.3.Rivaroksabana Bağlı İstenmeyen Yan Etkiler

### 2.1.3.1.Kanama

Diğer tüm oral direkt antikoagülanlar gibi Rivaroksaban da kanama riskini arttırmaktadır. Spinal ponksiyon ya da anestezi durumunda olası spinal/epidural hematoma riskine dikkat edilmelidir.

## 2.2.Apiksaban

Apiksaban (ELIQUİSE ®) yarı ömrü yaklaşık 12 saat olan bir direkt faktör 10a inhibitörüdür.

Monitorizasyon olmadan standart bir dozda kullanılmaktadır. Dozlaması hastanın yaşına, vücut ağırlığına ve renal fonksiyonlarına göre değişiklik göstermektedir.

## 2.2.1.Apiksaban Kullanım Alanları ve Dozları

### 2.2.1.1.Venöz Tromboemboli Primer Profilaksisi

Yapılacak cerrahiye göre devam süresi değişmekle beraber (12 ila 35 gün arası) günde 2 kez 2,5 mg dozunda verilmesi önerilmektedir.

### 2.2.1.2.Venöz Tromboemboli Tedavisi ve Sekonder Profilaksisi

Günde 2 kez 10 mg olacak şekilde 7 günlük tedaviyi takiben günde 2 kez 5 mg dozunda tedaviye devam edilir.Tedaviye altı aydan uzun süre devam edilecek ise günde 2 kez 2,5 mg dozuna düşülür. [18]



# KONUŞMA METİNLERİ

## 2.2.1.3. Atrial Fibrilasyonda İnme Profilaksisi

Şu durumlardan en az iki tanesini karşılayan hastalarda; 80 yaş ve üzeri olmak, 60 kg ve altında vücut ağırlığına sahip olmak serum kreatinini 1,5mg/dl ve üzerinde olmak, günde 2 kez 2,5 mg dozunda kullanımı önerilir. GFR'si 50 ml/dk'nın üzerinde olan diğer hastalarda ise günde 2 kez 5 mg dozunda kullanılır.

## 2.2.2. Apiksaban Doz Ayarlaması Gereken Durumlar

### 2.2.2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Apiksabanın klirensi renal fonksiyonlardan minimal etkilenir. Kanada kaynaklarının önerisi GFR 15 ml/dk'nın altında olan olgularda apiksabanın kullanılmaması yönündedir. Amerika Birleşik Devletleri kaynaklarının önerisi ise GFR, vücut ağırlığı ve yaşa göre doz ayarlanması yönündedir.

### 2.2.2.2. CYP-3A4 ve P-glikoprotein İnhibitörleri İle Birlikte Kullanımı

Hem CYP-3A4 hem de P-glikoproteinini dual inhibe eden ajanlar ile kullanımında doz azaltımı yapılması önerilmektedir.[19]

## 2.2.3. Apiksabana Bağlı İstenmeyen Yan Etkiler

### 2.2.3.1. Kanama

Diğer tüm oral direkt antikoagülanlar gibi Apiksaban da kanama riskini arttırmaktadır. Risk ilaç başlangıcından üç ay içerisinde en yüksektir.[20] Spinal ponksiyon ya da anestezi durumunda olası spinal/epidural hematoma riskine dikkat edilmelidir.

## 2.3. Edoksaban

Edoksaban (LIXIANA ®) yarı ömrü 10-14 saat olan bir oral faktör 10a inhibitörüdür. Absorpsiyonu yemeklerden etkilenmez ve dozlama için monitorizasyon gerekmez. Standart dozu 30-60 mg/gündür[21]. Japonyada yapılan bir çalışmada 80 yaş ve üzeri atrial fibrilasyonu olan bireylerde 15 mg/gün dozunda kullanımı önerilmiştir.[22]

Edoksaban büyük oranda renal yolla atılır ve p-glikoproteini için bir substrattır. Non-valvuler atrial fibrilasyonu olan ve yüksek GFR'si olan (95 ml/dk üzeri) azalmış etkinlik olabileceğine dair uyarılar mevcuttur.[23] Mekanik prostetik kapak hastalarında ve gebelikte kullanımı önerilmez. En önemli yan etkisi diğer oral antikoagülanlarda da olduğu gibi kanamadır. Endikasyona ve renal fonksiyonlara göre doz ayarlaması önerilir.

### 2.3.1. Edoksaban Kullanım Alanları ve Dozları

#### 2.3.1.1. Venöz Tromboemboli Tedavisi

5-10 gün parantral antikoagülasyon sonrası 60 mg/gün dozunda tedavi önerilir.

#### 2.3.1.2. Non-valvüler Atrial Fibrilasyonda İnme Profilaksisi

60 mg/gün dozunda kullanımı önerilir.

### 2.3.2. Edoksaban Doz Ayarlaması Gereken Durumlar

#### 2.3.2.1. Azalmış ya da Artmış Glomerüler Filtrasyon Hızı

Glomerüler filtrasyon hızı 15-50 ml/dk olan olgularda doz azaltımı önerilir. GFR 95 ml/dk üzeri ya da 15 ml/dk'nın altında olan hastalarda kullanımı önerilmez.

## 2.4. Betriksaban

Betriksaban (BEVYXXA ®) yarı ömrü 19-27 saat arası olan ve direkt faktör 10a inhibitörleri arasında renal klirensi en az olan ajandır. Mekanik prostetik kapak varlığında ve gebelikte kullanılmaz. Monitorizasyon gerekmeden standart bir dozda verilir. Standart pozolojisi ilk gün 160 mg tek seferde verilmesini takiben 80 mg/gün dozunda devam edilmesidir. Yemeklerle beraber alınması önerilir. En önemli yan etkisi diğer antikoagülanlarda olduğu gibi kanamadır.

## 2.4.1. Betriksaban Kullanım Alanları ve Dozları

### 2.4.1.1. Venöz Tromboemboli Primer Profilaksisi

İlk gün 160 mg tek seferde verilmesini takiben 80 mg/gün dozunda 35-42 gün kullanılabilir.

### 2.4.2. Betriksaban Doz Ayarlaması Gereken Durumlar

#### 2.4.2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

GFR 15-30 ml/dk olanlarda 80 mg tek doz olarak başlanıp 40 mg /gün dozunda devamı önerilir. Bu hastalarda eş zamanlı p-glikoprotein inhibitörü kullanımı da varsa betriksaban kullanımından kaçınılmalıdır. Hemodiyalize diren hastalarda çalışması olmamakla birlikte doz değişikliği önerilmez.

#### 2.4.2.2. P-glikoprotein inhibitörü ile kullanımı

GFR'si 30 ml/dk ve üzerinde olan hastalarda p-glikoprotein kullanımı varsa 80 mg tek doz olarak başlanıp 40 mg /gün dozunda devam edilecek şekilde doz azaltımı önerilir. GFR'si 30'un altındaki hastalarda eş zamanlı bir p-glikoprotein inhibitörü ile birlikte kullanılacaksa betriksabandan kaçınılması önerilir.

## 3. Sonuç

Son yıllarda geliştirilen ve tromboembolik olaylar başta olmak üzere antikoagülasyon ihtiyacı olan durumlarda primer kullanılan k vitamini antagonistleri ve heparinlere alternatif olan direkt oral antikoagülanlar, kullanım ve monitorizasyon kolaylıkları ile günlük pratikte sıklıkla kullanılan önemli ajanlardır. Bu ajanların etki ve yan etki profillerinin tüm klinisyenler tarafından bilinmesi güvenli bir kullanım sağlamak için hayatidir.

## KAYNAKLAR

1. Huel NH, Nar H, Priepke H, Ries U, Stassen JM, Wiene W: Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem* 2002, 45(9):1757-1766.
2. [<https://docs.boehringer-ingenheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf>]
3. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A: Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010, 103(6):1116-1127.
4. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D: Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010, 49(4):259-268.
5. Mannucci PM: Thromboprophylaxis in the oldest old with atrial fibrillation: between Scylla and Charybdis. *Eur J Intern Med* 2013, 24(4):285-287.
6. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, Tijssen JG, Van de Werf F, Wallentin L: Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011, 32(22):2781-2789.
7. Gulseth MP, Wittkowsky AK, Fanikos J, Spinler SA, Dager WE, Nutescu EA: Dabigatran etexilate in clinical practice: confronting challenges to improve safety and effectiveness. *Pharmacotherapy* 2011, 31(12):1232-1249.
8. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S: Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016, 14(6):1308-1313.
9. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF: Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013, 368(14):1272-1274.
10. Idarucizumab [[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/761025lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761025lbl.pdf) (Accessed on October 19, 2015).]
11. Schulman S, Shortt B, Robinson M, Eikelboom JW: Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost* 2013, 11(7):1295-1299.
12. Bytzer P, Connolly SJ, Yang S, Ezekowitz M, Formella S, Reilly PA, Aisenberg J: Analysis of upper gastrointestinal adverse events among patients given dabigatran in the RE-LY trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013, 11(3):246-252.e241-245.
13. Douros A, Azoulay L, Yin H, Suissa S, Renoux C: Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Risk of Se-

# KONUŞMA METİNLERİ

- rious Liver Injury. *J Am Coll Cardiol* 2018, 71(10):1105-1113.
14. Moore KT, Kröll D: Influences of Obesity and Bariatric Surgery on the Clinical and Pharmacologic Profile of Rivaroxaban. *Am J Med* 2017, 130(9):1024-1032.
  15. rivaroksaban [[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/022406s024lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022406s024lbl.pdf) (Accessed on November 01, 2017).]
  16. Poulsen BK, Grove EL, Husted SE: New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs* 2012, 72(13):1739-1753.
  17. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E: Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis* 2011, 31(3):326-343.
  18. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013, 368(8):699-708.
  19. apiksaban [[http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_eliquis.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf) (Accessed on September 05, 2014).]
  20. Garcia DA, Lopes RD, Hylek EM: New-onset atrial fibrillation and warfarin initiation: high risk periods and implications for new antithrombotic drugs. *Thromb Haemost* 2010, 104(6):1099-1105.
  21. Camm AJ, Bounameaux H: Edoxaban: a new oral direct factor xa inhibitor. *Drugs* 2011, 71(12):1503-1526.
  22. Okumura K, Akao M, Yoshida T, Kawata M, Okazaki O, Akashi S, Eshima K, Tanizawa K, Fukuzawa M, Hayashi T et al: Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020, 383(18):1735-1745.
  23. edoksaban [ [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/206316lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf) (Accessed on January 09, 2015).]

# KONUŞMA METİNLERİ

## DİYABETİK HASTADA NUTRİSYONEL DESTEK ÜRÜNÜ SEÇİMİ

### AYŞE DİKMEER

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, GERİATRİ BİLİM DALI

#### Diyabetik Hastada Diyet Yönetimi

Diyabetik hastada optimal nutrisyon hedeflerine ulaşmak için çeşitli amaçlar gözetilmelidir. Bunlar; yeterli kalori alımının ve ideal vücut ağırlığının korunması, hipoglisemi riski olmadan normal kan glukozu seviyelerine yakın seviyede kan glukoz düzeyi sağlanması, kardiyovasküler risk faktörlerinin optimize edilmesi, akut ve kronik diyabet komplikasyonlarının önlenmesi, genel sağlık ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi olarak sayılabilir (1). Diyabetik hastaların enerji gereksinimlerinin %55-60'ı mümkün olduğunca düşük glisemik indekse sahip karbonhidratlardan karşılanmalı, lif alımının 1000 kcal başına 14 gr olacak şekilde artırılmasına veya kadınlar için 25 gr/gün, erkekler için 38/gr olmasına dikkat edilmelidir. Diyabetik bireylerde ideal yağ alım miktarı ile ilgili spesifik kanıt olmadığından hedefler bireyselleştirilmelidir, benzer şekilde ideal protein alımı ile ilgili de kesin bir kanıt olmamakla birlikte diyabetik olmayan bireylerde olduğu gibi protein miktarı 0,8 gr/kg/gün veya total kalorisinin %15'i olarak verilebilir (2).

#### Diyabetik Hastada Nutrisyonel Destek

Akut hastalıkta nutrisyonel destek prensipleri, diyabetik olmayan bireylerden farklılık göstermez fakat her zaman diyabete özgü metabolik problemler göz önünde bulundurulmalı ve yatak başı glukoz monitörizasyonu ihmal edilmemelidir. Akut hastalıkta önceden insülin ihtiyacı olmayan hastada insülin ihtiyacı olabileceği veya insülin kullanan hastada insülin ihtiyacının artabileceği akılda tutulmalıdır. Kritik hastalık sırasında insülin tedavisi başlandıktan sonra kan glukozunun 140-180 mg/dl arasında tutulması önerilmektedir (3), kritik olmayan hastaların çoğunda ise yemek öncesi kan glukozu hedefi <140 mg/dl, rastgele kan glukozu hedef değeri ise <180 mg/dl olmalıdır (4). Hipoglisemi (kan glukozu <70 mg/dl), artmış mortalite ile yakından ilişkili bulunmuştur.

#### Oral Nutrisyon Solüsyonları (ONS)

Diyabete spesifik, azaltılmış karbonhidrat ile birlikte daha yüksek tekli doymamış yağ içerikli (fiberli veya fibersiz) oral nutrisyon solüsyonları geliştirilmiştir (5). Standart ürünlerle karşılaştırıldığında daha yüksek yağ içerikli (enerji miktarının %40-50'si olacak şekilde ve büyük oranda tekli doymamış yağ asidi –toplam yağın %60'ı- ), daha düşük karbonhidrat içerikli (enerji miktarının %35-40'ı) ve enerji miktarının %15 kadarı fruktoz kaynaklıdır. Diyabete spesifik ONS'ler; yüksek yağ ve fiber kaynağı ile gastrik boşalma zamanını uzatarak, yüksek fiber miktarı ile intestinal karbonhidrat emilimini azaltarak ve fruktoz ile daha küçük glisemik yanıtlar sağlayarak glisemik kontrolde katkıda bulunur. Ayrıca yüksek oranda tekli doymamış yağ asidi içermeleri ile lipid profilinin iyileştirilmesine de katkıda buldukları gösterilmiştir.

Toplam 23 çalışmanın dahil edildiği diyabete spesifik ürünler ile standart ürünlerin karşılaştırıldığı bir metaanalizde, diyabete spesifik ürünlerin postprandiyal kan glukozunda yükselmeyi, pik kan glukozu konsantrasyonunu belirgin azalttığı gösterilmiştir (6). Yine bu çalışmada uzun süreli diyabete spesifik ONS kullanımı ile kardiyovasküler komplikasyonlar gibi kronik komplikasyonların daha az olduğu görülmüştür.

ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) yatan hastalarda hiperglisemi yönetimi ile ilgili kılavuzunda, kritik hastada diyabete spesifik nutrisyon solüsyonlarının kullanımına yönelik yapılan çalışmaların büyük çoğunlukla hastaların glisemik veya lipid kontrolünü primer sonlanım noktası olarak kabul ettiğinden bahsedilmekte ve bu nedenle morbidite veya mortaliteyi yeterince öngörmeyeceği ve yatan hastalarda diyabete spesifik ürün kullanımını özellikle önermek için yeterli kanıt olmadığı ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğundan bahsedilmiştir (7). Fakat bu öneri özellikle 2003 ve 2005 yılında yapılan iki randomize kontrollü çalışma sonucuna göre yapılmıştır. Ojo ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları sistematik derleme sonucunda ise diyabet spesifik

# KONUŞMA METİNLERİ

formüllerin postprandiyal glukoz ve insülinemik cevabı iyileştirmede efektif olduğu, standart ürünlere göre daha iyi HbA1c kontrolü sağladığını gösterilmiştir (8).

Hiperkalorik diyabete spesifik ürün kullanımının incelendiği bir yıllık bir çalışmada, sağlık harcamalarının, hastanede geçirilen günlerin, hastaneye yatışların ve acil başvuru sayısının belirgin azaldığı görülmüştür (9).

Günde iki ve üç doz diyabete spesifik ürün kullanımının etkisinin incelendiği bir çalışmada ise, günde 3 doz diyabet spesifik ONS alan grupta daha iyi HbA1c kontrolü ile daha iyi nutrisyonel durum gözlenmiştir (10).

Sonuç olarak diyabetik nutrisyonel destek gereken hastalarda diyabete spesifik ürün kullanımı hem glisemik kontrolü kolaylaştırır hem de metabolik profili iyileştirip uzun dönem komplikasyonları azaltır. Fakat özellikle akut hastalıkta veya yatan hastalarda enteral beslenmenin geciktirilmemesi adına standart ürün kullanımı da yanlış olmayacaktır.

## Referanslar

1. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M; American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26 Suppl 1:S51-61. doi: 10.2337/diacare.26.2007.s51. PMID: 12502619.
2. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS Jr; American Diabetes Association. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Nov;36(11):3821-42. doi: 10.2337/dc13-2042. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24107659; PMCID: PMC3816916.
3. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S, Talmor D. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009 Apr 14;180(8):821-7. doi: 10.1503/cmaj.090206. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19318387; PMCID: PMC2665940.
4. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan;97(1):16-38. doi: 10.1210/jc.2011-2098. PMID: 22223765.
5. Nguyen DL. Guidance for supplemental enteral nutrition across patient populations. *Am J Manag Care*. 2017 Jul;23(12 Suppl):S210-S219. PMID: 28727475.
6. Elia M, Ceriello A, Laube H, Sinclair AJ, Engfer M, Stratton RJ. Enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005 Sep;28(9):2267-79. doi: 10.2337/diacare.28.9.2267. PMID: 16123506.
7. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013 Jan;37(1):23-36. doi: 10.1177/0148607112452001. Epub 2012 Jun 29. Erratum in: *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 May;38(4):524. PMID: 22753619.
8. Ojo O, Brooke J. Evaluation of the role of enteral nutrition in managing patients with diabetes: a systematic review. *Nutrients*. 2014 Nov 18;6(11):5142-52. doi: 10.3390/nu6115142. PMID: 25412151; PMCID: PMC4245584.
9. Sanz-Paris A, Boj-Carceller D, Lardies-Sanchez B, Perez-Fernandez L, Cruz-Jentoft AJ. Health-Care Costs, Glycemic Control and Nutritional Status in Malnourished Older Diabetics Treated with a Hypercaloric Diabetes-Specific Enteral Nutritional Formula. *Nutrients*. 2016 Mar 9;8(3):153. doi: 10.3390/nu8030153. PMID: 27005661; PMCID: PMC4808881.
10. de Luis DA, Izaola O, de la Fuente B, Terroba MC, Cuellar L, Cabezas G. A randomized clinical trial with two doses of an enteral diabetes-specific supplements in elderly patients with diabetes mellitus type 2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Jun;17(12):1626-30. PMID: 23832729.

# KONUŞMA METİNLERİ

## MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE MONOKLONAL ANTİKORLAR

**AYSUN ÜNAL**

TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, NÖROLOJİ AD

Multipl skleroz (MS) olgularında intratekal immünglobülin (Ig) üretiminin ve B hücresi klonlarının varlığının saptanması 1940'lı yıllarda gösterilmiştir. Ancak yakın zamana kadar MS patogenezi ile ilgili çalışmalarda daha çok T lenfositlerinin patojenik özelliklerine yer verilmiştir. MS patogenezi B lenfositlerinin, plazma hücrelerinin ve antikörlerin de önemli rol oynadığına ilişkin kanıtlar son yıllarda artmaktadır. MS hastalarının MSS'nde ektopik B hücreleri içeren lenfoid dokularının oluşumu ile ilgili çalışmalar özellikle son yıllarda ön plana çıkmıştır. Ayrıca, MS olgularının beyin-omurilik sıvı (BOS)'larında çeşitli antijenlere karşı gelişmiş antikörlerin yüksek düzeylerde bulunduğu ve bu antikörlerin agresif ve hızla kötüleşen MS tipleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. B hücrelerinin, antikörlerin üretimi dışında pek çok farklı mekanizma ile MS seyrine etki edebileceğini gösteren bulgular da giderek artmaktadır. Bu mekanizmalar arasında antijen alımı ve sunumu, T hücre uyarılması ve çeşitli sitokin, kemokin ve nörotropik faktörlerin üretimi sayılabilir (Tüzün, 2011; Voge & Alvarez, 2019)

B hücrelerinin MS patogenezi önemli bir rol oynadığını düşündüren en önemli bulgu hem kronik MS plaklarında hem de akut MS lezyonlarında plazma hücrelerinin, miyeline spesifik antikörlerin ve muhtemelen bu antikörler tarafından etkinleştirilmiş kompleman faktörlerinin yıkım ürünlerinin varlığıdır. Ayrıca, IgG ve kompleman birikimlerinin özellikle aktif miyelin yıkımının olduğu lezyon bölgelerinde saptanması antikörlerin lezyon oluşumunda etkin rol oynadığı yönündeki varsayımları desteklemektedir (Tüzün, 2011). B hücrelerinin MS patogenezi aktif rol oynadığını gösteren diğer bulgular (i) intratekal Ig üretimi ve sadece BOS'da bulunan oligoklonal bantların varlığı, (ii) MS lezyonlarında ve BOS örneklerinde saptanan B hücrelerinin somatik hipermutasyon göstermesi, (iii) antikörleri temizleyen plazmaferez ve B lenfositlerini hedefleyen rituksimab gibi monoklonal antikör tedavilerinin MS bulgularını iyileştirmesi ve (iv) MS BOS'larının B hücre, plazmablast ve IgM düzeyleri ile klinik progresyon ve kontrast tutan lezyon sayısı arasında korelasyon olmasıdır (Elsbernd & Carter, 2021).

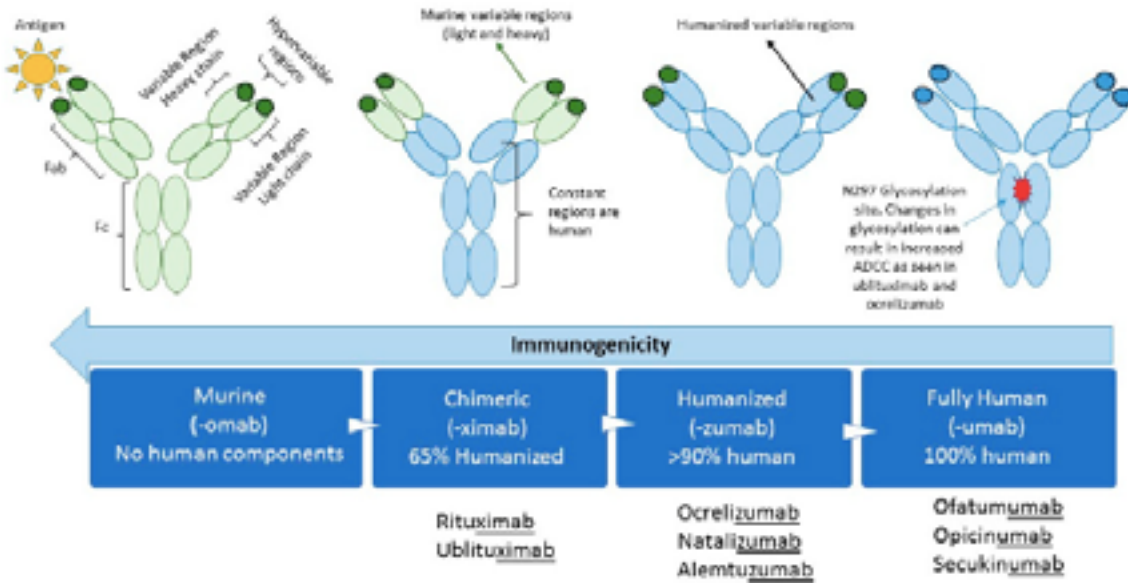
### Monoklonal Antikörler (mAbs)

Monoklonal antikörler hedef özgüllükleri ve genellikle yüksek etkinlikleri nedeniyle MS için tercih edilen tedavilerden biridir. Özellikle MS patogenezi erken enflamatuar süreçte anahtar rol oynayan immun sistemi hedef alırlar. mAbslar, spesifik olarak epitoplara veya daha büyük proteinlerin (antijenler) parçalarına bağlanarak etkilerini daha spesifik olarak gösterirler. Bu spesifik etkileri nedeni ile hedef dışı immun sistemi baskılayıcı etkileri ve ilaç-ilaç etkileşimleri de az görülür, olası yan etkileri humanize mAbsların oluşturulması ile daha da az görülmektedir (Shepard et al., 2017).

Orijinal mAb molekülü ilk olarak fare gibi insan dışı kaynaklardan elde edilmiştir. T lenfositlerde CD3 yüzey proteinini hedef alan ve organ reddini engelleyen ilk mAb olan muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3) 1985 yılında onay almıştır. Tekrarlanan uygulamalar

# KONUŞMA METİNLERİ

sonrasında murine mAb'lara karşı antitruv akntikorların (ADA) (özellikle murine kaynaklı proteinlere karşı) ortaya çıktığı gözlenmiştir. Murin mAb ile tedavi edilen hastalarda Human antimouse akntikor (HAMA) cevabı geliştiği için Potansiyel immunojeniteyi azaltmak için şimerik fare-insan akntikorları oluşturulmuştur (Şekil 1). Bu yöntem ile fare akntikorundaki antijen-spesifik değişken bölge sabit insan akntikor domaini ile değiştirilmiştir, böylece %65 e yakın humanize edilmiş akntikorlar oluşturulmuştur. İnsan hafif ve ağır zincirlerini içeren ancak murin hipervariable bölgelere halen sahip olan 90% a yakın humanize edilmiş humanize akntikorlar geliştirilebilecektir. İnsan değişken bölgelerini eksprese edebilen transgenik fare türleri daha az immunojen potansiyel taşıyan mAb'ları üretebilir ve insan akntikoruna benzer özellikler gösteren tamamen humanize edilmiş akntikorlar oluşturulabilir. Bu akntikorlar daha sonra bazı özellikleri değiştirilmek üzere de modifiye edilebilir (Voge & Alvarez, 2019).



Resim 1: Biyomühendislik teknikleri ile zaman içerisinde daha hümanize akntikorlar elde edilmiştir. (Voge & Alvarez, 2019).

## B Hücre Karşıtı Monoklonal Akntikor Tedavileri

Intravenöz immünglobulin (IVIg) ve plazmaferez gibi temel etki mekanizması akntikorların dolaşımından temizlenmesi olan tedavi yöntemlerinin sınırlı düzeyde de olsa MS bulgularında düzelmeye yol açması, hümorale immünitenin MS patogeneğinde rol oynadığını gösteren önemli bulgulardandır. Son yıllarda B hücrelerini hedefleyen tedavi yöntemleri ile MS hastalarında başarılı sonuçlar elde edilmesi B lenfositlerinin MS gelişimindeki önemini daha net bir şekilde kanıtlamıştır.

MS tedavisinde ilk kullanılan monoklonal akntikor natalizumab olup, hastalık aktivitesi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyonları üzerinde etkili olmasına rağmen, yan etkileri içinde progre-

# KONUŞMA METİNLERİ

sif multifokal lökoensefalopati (PML) gözleendiğinden yakın takibi gerekmektedir. Hücre ve kompleman aracılı sitotoksisite yoluyla etkisini gösteren alemtuzumab atakların sıklığını ve şiddetini azaltmaktadır. Atak sıklığını azaltan diğer bir molekül olan daklizumab interlökin (IL)-2 reseptörleri üzerinden etkisini göstermektedir. Rituksimab, okrelizumab ve ofatumumab B hücreleri üzerindeki CD20'ye karşı geliştirilmiş olup kullandıkları epitoplara farklılık göstermektedir. Ofatumumab tamamen insan kaynaklı olup diğerleri hümanize edilmiş tiptedir. Okrelizumabın ataklı MS'teki etkisinin yanı sıra primer progresif MS tipinde progresyon üzerine etkili olduğu gözlenmiştir (Voge & Alvarez, 2019; Roach & Cross, 2021).

## **Natalizumab** (Tysabri™)

Natalizumab FDA tarafından 2004 yılında MS tedavisinde onaylanan ilk mAb'dır. PML olgularının ortaya çıkması üzerine bir süre kullanımı geri çekilmiş, daha sonra 2006 yılında hasta monitorizasyon programlarının oluşturulması ile tekrar kullanımına başlanmıştır. Natalizumab lenfositler üzerindeki  $\alpha 4\beta 1$  ve  $\alpha 4\beta 7$  integrinlerin  $\alpha 4$  alt-ünitesine bağlanıp, bu integrinlerin VCAM1'e bağlanmalarını zorlaştırarak, SSS parankimine transmigrasyonu engellemektedir. Natalizumab'ın  $\alpha 4$  pozitif lökositlerin fibronektin ve osteopontine bağlanmasını engelleyerek bu hücrelerin aktivasyonunu engellediği de gösterilmiştir. Bu yolla inflamasyonun azaltılması üzerinden de etkin olduğu düşünülmektedir. Ayrıca natalizumab T-hücre apoptozunu da arttırmaktadır.

AFFIRM çalışmasında Natalizumab yıllık atak oranını (ARR) plaseboya kıyasla %68 azaltmış, Natalizumab kullanan grupta kalıcı dizabilite progresyonunun %42 oranında düştüğü görülmüştür. İlk iki yılda büyüyen veya yeni T2 lezyon sayısında %83'lük bir azalma ve kontrast tutan lezyon sayısında %92'lik azalma olduğu saptanmıştır. Çalışma sonunda tedavisi kesilmek zorunda kalınan 51 hastanın yıllık relaps hızının rebound olmaksızın bazale döndüğü görülmüştür.

Natalizumab terapötik dozlarda iyi tolere edilir ve oldukça düşük düzeyde infüzyon reaksiyonu gözlenir. Anti-natalizumab nötralizan antikörlerin serbest ve hücreye bağlı ilaç düzeylerini düşürdüğü dökümanite edilmiştir. Bunlar tedaviden en az 42 gün sonra ortaya çıkarlar ve tedavi alan olguların %6'sında gözlenirler. Antikörlerin sebat etmesi natalizumab etkinliğini azaltır.

En ciddi yan etki John Cunningham Virus (JCV) tarafından oluşturulan beyin enfeksiyonudur. PML riski daha önce kullanılan kemoterapi ve immunsupresan ilaçların varlığı ve natalizumab kullanım süresi ile ilişkilidir. Ayrıca JCV antikör pozitifliği ve özellikle yüksek titrelere pozitifliği yüksek PML riski ile uyumlu bulunmuştur. Index >1.5 olan olgularda risk daha yüksektir. Bu nedenle de kullanan olgularda altı ayda bir JCV antikör titresinin takibi önemlidir. Seronegatif olan olgularda da PML riski vardır ve yakın takipleri yapılmalıdır. Diğer bilinen yan etkilerin arasında herpes virüs enfeksiyonları vardır ve ağır immünkomprese hastalarda kullanılmamalıdır. Nadir de olsa, karaciğer hastalığı olan olgularda yıkım ortaya çıkabilir. Hiperözinozofil de takip sırasında görülebilir (Elsbernd & Carter, 2021; Kürtüncü, 2011; Türkiye multipl skleroz çalışma grubu., 2018).

## **Okrelizumab** (Ocrevus™)



# KONUŞMA METİNLERİ

Okrelizumab CD20 pozitif B lenfositleri hedef alan sitotoksik rekombinant humanize mAb'dır. Endikasyon dışı olarak Rituximab kullanılmış olsa bile Okrelizumab MS tedavisinde onay alan ilk anti-CD20 tedavidir. Rituximab ile kıyaslandığında okrelizumab antijen ilişkili hücresel sitotoksisite (ADCC) ile güçlendirilmiş bir modifiye Fc bölgesi içerir. Humanize bir molekül olduğundan okrelizumabın daha düşük immunojeniteye sahip olduğu ve Rituximaba kıyasla daha az infuzyon ilişkili reaksiyona sahip olduğu düşünülmektedir. Okrelizumab CD20 düzeylerini B hücre düzeyleri bazale dönene kadar yaklaşık 72 hafta düşürür. Hemen hemen aynı hücre popülasyonları tarafından eksprese edildikleri için takipte CD19 düzeyleri de takip edilebilir. RRMS te okrelizumab interferon B-1a (IFN-1a)'ya kıyasla daha yüksek etkinlik göstermiştir. İki OPERA çalışmasında da ARR %46 ve %47 oranlarında azalmıştır. Ayrıca kontrast tutan lezyonlar %94 ve %95 ve yeni / büyüyen T2 lezyonlar %77, %83 oranlarında azalmıştır. Her iki çalışmanın verilerinin değerlendirmesinde 12. haftadaki dizabilite progresyonunda %40 azalma saptanmıştır. Primer progresif MS'te plaseboya kıyasla 12. Haftada dizabilite progresyonunda %24 oranında azalma, T2 lezyon yükünde plasebo grubunda %7.4 oranında artış olurken, okrelizumab grubunda %3.4 azalma gözlenmiştir. Beyin hacim kaybında azalma da okrelizumab kullanan grupta plaseboya kıyasla daha düşük bulunmuştur (0.90% vs 1.09%).

Sık gözlenen yan etki tedavi öncesi metilprednizolon, asetaminofen yada difenhidramin ile premedikasyon gerektiren infuzyon ilişkili reaksiyonlardır. En sık gözlenen yan etki olsa da oldukça nadirdir. Ayrıca nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı ve idrar yolu enfeksiyonları okrelizumab tedavisi alan hastalarda gözlenebilir. Kanser riskinde artış, özellikle meme kanserinde artışa dikkat çekilse de halen bu yan etkinin okrelizumab ile ilişkisinin hala anlaşılması gerekmektedir. Okrelizumaba başlamadan altı hafta önce canlı ya da canlı attenuue aşılardan kaçınılması koşulu ile gerekli aşılama yapılması önerilmektedir. Okrelizumab aktif hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda kontrendikedir, bu nedenle hastaların tedavi öncesi taranması gerekir. Natalizumab ya da Fingolimoddan geçişlerde PML bildirilmiştir, uzun süreli okrelizumab kullanan hastalarda monitorize edilmelidir. Ayrıca tedavi altında iken IgG düzeylerinin kontrollerinin yapılması ve düşüklüğü durumunda enfeksiyon riskinin artabileceğinin akla gelmesi vurgulanmaktadır (Elsbernd & Carter, 2021; Demir et al., 2021).

## Rituximab (Rituxan™)

Rituximab CD20ye bağlanarak B hücrelerini kompleman ilişkili sitotoksisite (CDC) ve antijen ilişkili hücre sitotoksisitesi (ADCC) ile lizise uğratan kimerik bir mAb'dır. 24 haftada B hücrelerinin %95 'ten fazla azalmasına neden olur. 48.haftada B hücreleri bazalin %30.7 sindedir. İlk infuzyon sonrasında BOS'ta beklenen B hücre azalması ile birlikte T hücre azalması da gözlenir. RRMS te oldukça etkin olan Rituximab genellikle endikasyon dışı olarak kullanılır. HERMES faz II çalışmasında rituximab grubunda 24. Haftada kontrast tutan lezyonların total sayısında plasebo grubuna göre belirgin azalma gözlenmiştir. Rituximab grubunda ataklı hastaların oranı 24. Haftada (14.5% vs. 34.3%, p = 0.02) ve 48. haftada (20.3% vs. 40.0%, p = 0.04) belirgin bir biçimde düşmüştür. OLYMPUS çalışmasında primer progresif MS hastalarında 12. Haftada dizabilite progresyonunda azalma gözlenmemiştir, ancak 51 yaş altında olanlarda %48 dizabilite progresyonunda azalma ve Gd tutan lezyonlarda %59 azalma saptanmıştır.

# KONUŞMA METİNLERİ

Rituximab ilk infuziyondan sonra 24 saat içerisinde plasebo grubuna göre daha fazla infuzyon ilişkili reaksiyona (IRR) neden olur. Yan etkiler serum sickness, PML, nötropenik ateş, sinüzit, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, hepatit B reaktivasyonu, kardiyak aritmiler, sitopeni ve maligniteler olarak sıralanabilir. Ciddi yan etkiler genellikle 55 yaş üzerinde bildirilmiştir. Progressif MS hastalarında Rituximab tedavisi sonrasında anti-kimerik nötralizan antikörlerin gelişimi %26, relapsing MS olgularında %37 olarak bildirilmiştir. Bu da daha az immunojenik olan humanize mAb'ların geliştirilmesine neden olmuştur. Hasta monitorizasyonu okrelizumab uygulamasındaki gibi yapılır (Voge & Alvarez, 2019; Elsbernd & Carter, 2021; Türkiye multipl skleroz çalışma grubu., 2018).

## Ofatumumab

Ofatumumab halen RRMS hastalarında faz III çalışma ile değerlendirilmekte olan bir ajandır. Tamamen humanize edilmiş bir mAb'dır. İnsan CD20 antijenine bağlanarak ADCC ve CDC yolları ile B hücre lizisine neden olur. Hedef epitopu rituximab ve okrelizumabdan farklı bir hücre bölgesindedir.

Az sayıda hasta ile yapılan bir faz II çalışmasında yeni MRG lezyonlarında 24. Haftada plaseboya göre %99 azalma gösterilmiştir. MIRROR çalışmasında (faz IIB çalışma) subkutan ofatumumab ile plasebo kıyaslamasında ofatumumab alan grupta plaseboya göre Gd tutan lezyonlarda %65 azalma gözlenmiştir. 12 haftada 30mg üzerindeki dozlarda yeni lezyon gelişiminde %90 dan fazla azalma gözlenmiştir. En sık gözlenen yan etki ilk dozda enjeksiyon ilişkili reaksiyondur ve takip edilen uygulamalarda azalmaktadır. Gözlenen yan etkiler rash, ürtiker, infuzyon reaksiyonları, kaşıntı, baş ağrısı, nazofarenjit, hipersensitivite ve dispne olarak sıralanabilir. Hiçbir hasta insan anti-insan antikoru oluşturmamıştır. IgG, IgA ve IgM düzeylerinde marjinal değişiklikler gözlenmiştir. Hasta monitorizasyonu okrelizumab uygulamasındaki gibi yapılır (Elsbernd & Carter, 2021).

## Alemtuzumab (Lemtrada™)

Alemtuzumab antijen ilişkili hücre sitotoksitesisi ile lenfosit ve monositlerin yüzeyini hedef alan humanize anti-CD 52 sitolitik bir mAb'dır. B hücre repopulasyonu tedavinin 6. ayında ortaya çıkarken T hücrelerin normalleşmesi 9-12 ayı alır. Bu da tedavinin uzun süreli farmakodinamik etkisine neden olur ve intravenöz olarak iki tedavi kürü olarak uygulanabilir. İlk kürü 12mg/gün, beş gün süre ile uygulanır ve 12 ay sonra ikinci kür 3 gün olarak uygulanır.

Birinci basamak tedavi olarak kullanıldığı CARE-MS 1 çalışmasında, INF-1a ile karşılaştırıldığında ARR de %54 azalma, yeni ya da genişleyen T2 lezyon sayısında %17 azalma, kontrast tutan lezyon sayısında %63 azalma, beyin parenkim atrofisinde %42 azalma gözlenmiş, dizabilitede bir fark saptanmamıştır. CARE-MS2 çalışmasında INF-1a ile karşılaştırıldığında alemtuzumab ARR de %50 azalma, yeni ya da genişleyen T2 lezyon sayısında %32 azalma, kontrast tutan lezyon sayısında %61 azalma göstermiş beyin parenkim atrofisinde ve dizabilitede anlamlı bir fark saptanmamıştır. 5 yıllık takipte INF-1a ya kıyasla dizabilite birikiminde %72 azalma gözlenmiştir (p<0.0001) ve ataklarda %69 azalma

# KONUŞMA METİNLERİ

gelişmiştir ( $p < 0.0001$ ). Her iki çalışma da kör yapılmamıştır, yani hastalar mAb konusunda bilgilendirilmiştir ve hastalar çalışma dizaynında deneysel kısımda olduklarından haberdar edilmiştir. Infüzyon ilişkili reaksiyonlar açısından bu yöntem tercih edilmiştir, ancak etkinlik değerlendirmesi tedaviye kör olan nörologlar tarafından yapılmıştır.

Yan etkiler bir REMS programı gerekliliğini göstermiştir. Örneğin FDA son dönemde artmış stroke ve arteriel hasar konusunda Amerikadaki ürünlere black box label eklemiştir. Hastalar tiroid hastalığı (%40.7), otoimmün trombositopeni otoimmün hemolitik anemi, ve anti-glomeruler bazal membran hastalığı geliştirebilirler. Ayrıca tiroid kanseri, melanoma, lenfoproliferatif hastalıklar gibi maligniteye yatkınlık artabilir ve infüzyon ilişkili reaksiyonlar da (>%90) sık gözlenir. Zaman içerisinde (>%71) nazofarenjit, üriner sistem enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, herpes virüs enfeksiyonu, ve fungal enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. Monitorizasyonda REMS programında belirlenmiş ayrıntılı hemogram, serum kreatinin, mikroskobik idrar incelemesi ayda bir, tiroid fonksiyon testleri üç ayda bir olacak şekilde son infüzyondan 48 ay sonrasına kadar yapılmalıdır (Türkiye multipl skleroz çalışma grubu., 2018).

## Opicinumab

MS hastalarında tamir/remyelinizasyon süreçleri için yeni mAbs ların oluşturulması oldukça cesaret vericidir. Opicinumab LINGO-1 i hedef alan tamame humanize bir mAb'dır. LINGO-1 i inhibe ederek oligodendrosit prekursor hücrelerin matur oligodendrositlere dönüşüp hasarlı plakları remyelinize etmelerini sağlar.

Opicinumab faz II çalışmada (RENEW) ON li hastalarda ekleme tedavisi olarak denenmiş ve plaseboya kıyasla 24. Haftada remyelinizasyon oranları değerlendirilmiştir. Ancak uyarılmış görsel potansiyellerde 9.1 milisaniye gibi küçük bir iyileşme gözlenmiş ve analizlerde bu tedavi analizlerinde anlamlı bulunmamıştır. Subgrup analizlerinde 33 yaş ve üzeri analizlerinde 14.17 milisaniye düzelme gözlenmiş ve ileri yaş olgularda daha etkili olabileceği düşünülmüştür. Bir diğer faz II çalışmada (SYNERGY) INF-1a ile birlikte etkinliği değerlendirilmiştir. Primer sonlanım noktası olarak tedavinin üçüncü ayında EDSS, 25-adım yürüme testi, 9 delikli test ve 3-s PASAT sonuçlarının değerlendirilmesi belirlenmiştir. İyileşme oranları plasebo grubunda %51.6, 3mg/kg Opicinumab grubunda %51.1, 10mg/kg da %65.6, 30mg/kg grubunda %68.8, 100mg/kg grubunda %41.2 olarak saptanmıştır. Özet olarak Opicinumab 10 ve 30mg/kg dozlarında plaseboya göre remyelinizasyon oranında artış gözlenmiştir. Yeni bir çalışma (AFFINITY) yapılmaktadır ve SYNERGY ye göre etkinliğin daha iyi olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada 21 yıldan daha kısa süredir hastalık aktivitesi olanlar ve manyetik görüntüleme yöntemlerinde manyetik transfer oranı ve difüzyon tensor görüntülemelerde belli kriterleri sağlayan olgular çalışmaya alınmıştır.

Opicinumab iyi tolere edilmektedir ve yan etkiler plasebo ile benzerdir. Ancak hafif derecede hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (Voge & Alvarez, 2019;Elsbernd & Carter, 2021).

## Kaynaklar:

Demir, S., Atmaca, M. M., & Togrol, R. E. (2021). The first cure experience of a clinic: Approach to the

# KONUŞMA METİNLERİ

patient to start ocrelizumab. *Noropsikiyatri Arşivi*, 58(1), 52–56. <https://doi.org/10.29399/npa.23564>

Elsbernd, P. M., & Carter, J. L. (2021). Using Monoclonal Antibody Therapies for Multiple Sclerosis: A Review. *Biologics: Targets and Therapy*, Volume 15, 255–263. <https://doi.org/10.2147/btt.s267273>

Kürtüncü, M. (2011). Multipl Sklerozda Natalizumab Tedavisi. *Nöro Psikiyatri Arşivi*, 48(2), 56–60. <https://doi.org/10.4274/npa.y6430>

Roach, C. A., & Cross, A. H. (2021). Anti-CD20 B Cell Treatment for Relapsing Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 11(January), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.595547>

Shepard, H. M., Phillips, G. L., Thanos, C. D., & Feldmann, M. (2017). Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 17(3), 220–232. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-220>

Türkiye multipl skleroz çalışma grubu. (2018). *Multipl Skleroz Tani ve Tedavi Kılavuzu*.

Tüzün, E. (2011). Multipl Skleroz Patogenezinde B Hücrelerinin Rolü ve B Hücre Karşıtı Monoklonal Antikor Tedavileri. *Nöro Psikiyatri Arşivi*, 48(2), 73–78. <https://doi.org/10.4274/npa.y6428>

Voge, N. V., & Alvarez, E. (2019). Monoclonal antibodies in multiple sclerosis: Present and future. *Biomedicines*, 7(1), 1–13. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7010020>

# KONUŞMA METİNLERİ

## ROMATİZMAL HASTALIKLARDA FERTİLİTE VE AİLE PLANLAMASI

### AYŞE BAHAR KELEŞOĞLU DİNÇER

DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Fertilite, bir yıl süreyle korunmasız cinsel ilişki sonucu hamile kalabilme durumudur.(1) Romatolojik hastalığı olan kadınlarda fertilitenin azaldığı son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.(2) Bu durum fiziksel, psikolojik, hormonal, immünolojik mekanizmalara ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilir.(3) Romatoid artrit (RA) ve Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastaları ile yapılan çalışmalarda RA hastalarının %55'nin, SLE hastalarının ise %64'nün planladıklarından daha az çocukları olduğu görülmüştür.(4) Yine bu çalışmada infertilite oranının RA hastalarında yüksek olduğu bildirilmiştir.(4) Infertilite sebepleri arasında hastalığa bağlı sebepler dışında ilaç yan etkileri, çocuklara bakamama korkusu ve hastalığı çocuklarına geçirme korkusu da bulunmaktadır.(4) SLE'li hastalarda ise artmış infertiliteden ziyade artmış gebelik kayıpları daha ön planda görülmektedir.(4) Çalışmalarda ayrıca gebelik oluşumuna kadar geçen sürenin de kronik inflamatuvar artritli olan hastalarda arttığı gösterilmiştir.(3) Danimarka kohortundan yapılan çalışmaya göre RA hastalarının %31'inde gebelik gelişme süresinin 12 aydan uzun olduğu ve bu hastaların çoğunun seropozitif olup daha sık kortikosteroid ve steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç kullandıkları bildirilmiştir.(5) Yine aynı kohortta RA hastalarının %48'inde açıklanmayan infertilite olduğu gösterilmiştir.(5) Gonodatoksik ilaç almamış olan Behçet hastaları, spondiloartritli hastalar ve RA hastaları ile yaş uyumlu sağlıklı kontroller karşılaştırıldıklarında bu hasta gruplarında over rezervini gösteren anti-Müllerian hormon (AMH) seviyesinin belirgin olarak azaldığı bildirilmiştir.(6) Siklofosamid tedavisi alan SLE hastalarında prematür over yetmezliği daha sık görülse de bu tedaviyi almayan hastalardaki prevelansına yönelik veriler tartışmalıdır.(2) Bazı çalışmalarda SLE hastalarında AMH seviyesinin azaldığı gösterilmişse de diğer çalışmalarda sağlıklı grupla fark olmadığı ve hastalık aktivitesi ile ilişki göstermediği bildirilmiştir.

Romatizmal hastalığı olan erkek hastalarda fertilitate değerlendirildiğinde ise SLE ve inflamatuvar miyozitli hastalarda bir takım sperm bozuklukları ve testiküler volümde azalma olduğu bildirilmiştir.(7, 8) Bazı hastalarda sperm motilitesi ve fonksiyonunun azalmasına neden olan anti-sperm antikörlerin varlığı da bildirilmiştir. SLE hastalarının FSH ve LH hormon seviyelerinin sağlıklı erkeklere göre daha yüksek olduğu da gösterilmiştir.(7) RA hastalarında ise hipogonadizm ve azalmış testosteron seviyelerinin olduğu, hipotalamik-pituiter aksın bozulduğu ancak hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) ile başarılı tedavinin testiküler fonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir.(9) Ankilozan spondilitli (AS) hastalarda ise gonadal fonksiyonların normal olduğu görülmüştür.(10)

Anti-romatizmal ilaçlar da fertilitayı ovülasyon veya spermatogenezi bozarak veya pitüiter ve gonadal hormon sekresyonunu etkileyerek azaltabilirler.(2) Metotreksatin over rezervi ve AMH seviyesi üzerine etkisinin olmadığı ancak ilk trimesterde kullanımında düşük oranını artırdığı gösterilmiştir. Erkeklerde kullanımında ise oligospermi ve azospermi yapabileceği vaka serilerinde bildirilmiştir. Siklofosamidin ise kümülatif dozuna bağlı olarak her iki cinsiyette de gonadal sistem üzerinde toksik etkisi bildirilmiştir. Sülfosalazinin kadın fertilitesi üzerine yan etkisi ve teratojenik etkisi yoktur, gebelik döneminde kullanılabilir. Erkeklerde ise geçici infertilite oligospermi, azalmış sperm motilitesi ve sperm morfolojisindeki değişikliklere bağlı görülebilir. Sülfosalazin kesildikten sonraki bir ile üç ay içerisinde ise etkileri geri döner. Tümör nekroz faktör inhibitörlerinin (anti-TNF ilaçlar) azalmış gebelik sayısı ile ilişkisi gösterilmemiştir. Her ne kadar TNF'nin spermatogenezde rolü olsa da anti-TNF alan erkek hastaların hem kısa süreli hem de uzun süreli izlemlerinde sperm kalitelerinde değişiklik olmadığı görülmüştür. Uzun süreli anti-TNF alan spondiloartritli erkek hastalarda sperm kalitesinin tedavi almayan hastalara göre daha iyi olduğu çalışmalarda bildirilmiştir.(11)

Romatizmal hastalığı olan kadınlarda aile planlaması önemlidir; çünkü konsepsiyon sırasında hastalığın kontrol altında olması daha iyi gebelik sonuçları ile ilişkilidir.(12) Çalışmalar romatologların, kadın doğum hastalıkları

# KONUŞMA METİNLERİ

uzmanlarının ve aile hekimlerinin romatolojik hastalığı olan kadınlara aile planlaması hakkında yetersiz bilgi verdiğini göstermektedir. Romatologların sadece %56'sının doğurganlık çağındaki kadınlara rutin olarak aile planlaması ile ilgili bilgi verdiği gösterilmiştir.(13) 2014 yılında American College of Rheumatology (ACR) kadın hastalar için bilgilendirici önerilerde bulunmuştur. Buna göre gebelik planından en az 3-6 ay öncesinde hastalığın kontrol altına alınmış olması ve ilaç değişiklikleri için doktorları ile görüşmeleri önerilmiştir. Ancak, işin bir diğer boyutu da istenmeyen gebeliklerin önlenmesidir. Bu nedenle hastalara kontrasepsiyon yöntemleri hakkında da bilgi verilmesi gerekmektedir. Kontraseptif metodların güvenliğine dair çalışmalar özellikle RA, SLE ve anti-fosfolipid antikoru sendromu (AFAS) olan hastalar ile yapılmıştır; diğer romatizmal hastalıklarda ise çoğu metodun güvenli olduğu görülmektedir.(12) 2016 yılında European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından SLE ve/veya AFAS'lı hastalar için aile planlaması ve yardımcı üreme yöntemleri üzerine kılavuz yayımlanmıştır.(14) Buna göre efektif kontraseptif metodlar hastalarla birlikte değerlendirilmeli, hipertansiyon, obezite, sigara kullanımı, ailede hormon ilişkisi kanser hikayesi varlığı gibi genel risklerin yanısıra hastalığa özel risk faktörleri ( hastalık aktivitesi ve tromboz riski gibi) göz önüne alınmalıdır. Jinekolojik bir kontraendikasyon olmadıkça intrauterin cihazlar (IUD) tüm hastalara önerilebilir. Bakırlı IUD tüm hastalarda kullanılabilirken levonorgesterel içeren IUD tromboz riski göz ardı edilebilir kişilere önerilmelidir.(14) Bakırlı IUD ile en az 12 yıl koruma sağlar ve hormon içermez ancak menstruel kanamayı artırabilir. Elli iki miligram levonorgestrel içeren IUD ise yedi yıla kadar koruma sağlar ve menstruel kanamayı azaltır. Kombine veya sadece progestin içeren oral kontraseptif ilaçlar (OKS) inaktif veya stabil hastalığı olan SLE hastalarında ve antifosfolipid antikoru negatif kişilerde güvenle kullanılabilir.(14) AFAS olsun olmasın antifosfolipid antikoru olan kişilerde kombine OKS kullanımından kaçınılmalıdır. Miyokard enfarktüsü, iskemik inme veya lupus antikoagülan pozitifliği olan genç kadınlarda kombine OKS kullanımı ile arteriyel tromboz riski artmaktadır. Sadece progestin içeren transdermal implantlar en efektif kontraseptif yöntemlerdir.(12) Depo medroksiprogesteron asetat üç ayda bir intramusküler veya subkütan uygulanan bir yöntemdir. Yıllık başarısızlık ihtimali %4 olup kemik dansitometresinde geçici düşmelere neden olabilir.(12) Progestin içeren acil kontraseptif yöntemler hem SLE hem de AFAS hastaları için kontraendike değildir. Kadın ver erkek kondom yöntemleri ile korunmanın başarısızlık şansları sırasıyla %13 ve %20 olup daha efektif kontrasepsiyon yöntemleri ile kombine kullanılmaları önerilmelidir.(12) İstenen çocuk sayısına ulaşan hastalarda ise kalıcı kontrasepsiyon (cerrahi sterilizasyon) yöntemleri değerlendirilebilir.(12)

Yakın zamanda gebelik isteyen hastalarda hastalık aktivitesinin ve ilaç risklerinin değerlendirilmesi ve eğer gebelik için rölatif kontraendikasyon yok ise prenatal vitaminler başlanarak kadın doğum uzmanına hastanın yönlendirilmesi gerekmektedir. Gebe kalma riski olan ancak romatolojik hastalığı aktif olan, gebeliği komplike edebilecek komorbiditesi olan veya teratojenik ilaç başlama aşamasında olan kişilerde ise hastanın bilgilendirilmesi gerekmekte olup konsepsiyondan en az 3-6 ay öncesinde hastalığın kontrol altına alınmasının önemi, kontraseptif yöntemler hakkında bilgilendirilme sağlanmalıdır. Fertilite sorunu yaşayan hastalarda ise yardımcı üreme yöntemleri eğer hastalık sessiz dönemde ise veya antifosfolipid antikoru olan kişiler yeterli antitrombotik tedavi alıyor ise güvenle uygulanabilir.(14) Ovaryen hiperstimülasyon sendromu daha hafif hormonal stimülasyon veya GNRH antagonistleri içeren protokollerle engellenebilir. Yardımcı üreme yöntemleri prosedürün güvenliği ve etkinliğine bağlı olarak hastaya göre kişiselleştirilmelidir.(14)

## Kaynaklar:

1. Østensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. Best practice research Clinical rheumatology 2004;18(2):219-32.
2. Østensen M. Sexual and reproductive health in rheumatic disease. Nature Reviews Rheumatology. 2017;13(8):485-93.
3. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KÅ, Nordvåg B-Y, Koldingsnes W, et al. Fertility in women with chronic inflammatory arthritides. Rheumatology. 2011;50(6):1162-7.
4. Clowse ME, Chakravarty E, Costenbader KH, Chambers C, Michaud K. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthritis care research 2012;64(5):668-74.

# KONUŞMA METİNLERİ

5. Brouwer J, Fleurbaaij R, Hazes J, Dolhain R, Laven J. Subfertility in rheumatoid arthritis is often unexplained or caused by anovulation. *Arthritis care research*. 2016;10.
6. Henes M, Froeschlin J, Taran FA, Brucker S, Rall KK, Xenitidis T, et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels. *Rheumatology*. 2015;54(9):1709-12.
7. Soares PMF, Borba EF, Bonfa E, Hallak J, Corrêa AL, Silva CAA. Gonad evaluation in male systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatism*. 2007;56(7):2352-61.
8. MORAES AP, Bonfa E, Cocuzza M, BORGES CL, Saito O. Gonad evaluation in male dermatomyositis. A pilot study. *Clinical experimental rheumatology* 2010;28(3):441-2.
9. Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Gonadal hormones in men with rheumatoid arthritis—from onset through 2 years. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(5):887-92.
10. Nukumizu L, Saad CG, Ostensen M, Almeida B, Cocuzza M, Gonçalves C, et al. Gonadal function in male patients with ankylosing spondylitis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2012;41(6):476-81.
11. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, Förger F, Senn A, Østensen M. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(10):1842-4.
12. Birru Talabi M, Clowse ME, Schwarz EB, Callegari LS, Moreland L, Borrero S. Family planning counseling for women with rheumatic diseases. *Arthritis care research* 2018;70(2):169-74.
13. Chakravarty E, Clowse ME, Pushparajah DS, Mertens S, Gordon C. Family planning and pregnancy issues for women with systemic inflammatory diseases: patient and physician perspectives. *BMJ open*. 2014;4(2):e004081.
14. Andreoli L, Bertias G, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(3):476-85.

# KONUŞMA METİNLERİ

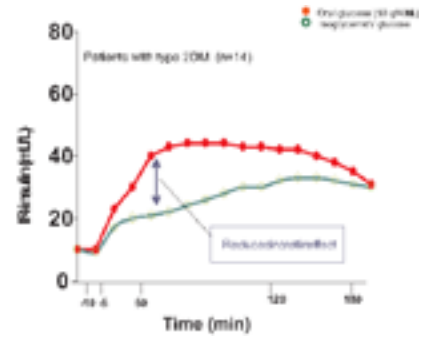
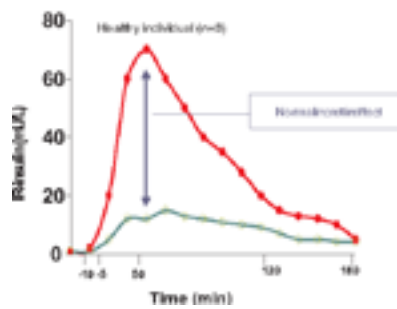
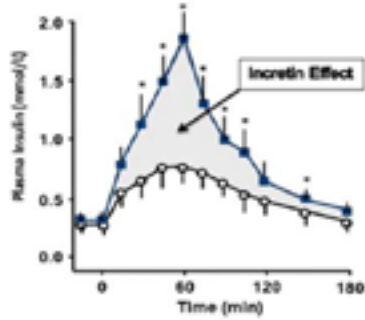
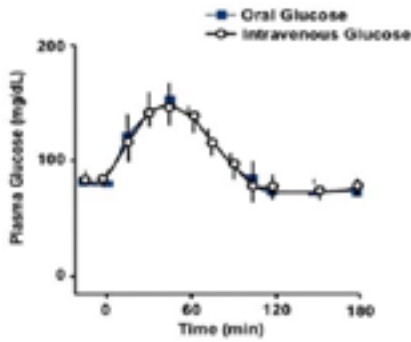
## DİPEPTİDİL PEPTİDAZ (DPP)-IV İNHİBİTÖRLERİ

**BENGÜR TAŞKIRAN**

KÜTAYHA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

DPP-IV, CD 26 veya T cell activation antigen olarak da bilinir. DPP-IV enzimi pek çok hücre yüzeyinde sunulur. Plazmada ise serbest DPP-IV enzimi şeklinde dolaşır. Aralarında inkretin olarak tanımlanan glukagon benzeri peptid (GLP)-1 ve glukoz bağımlı insülinotropik peptidin (GIP) de bulunduğu 40'dan biyoaktif peptidi (bradikinin, pitüiter adenilat siklaz aktive edici polipeptid (PACAP), vazoaaktif intestinal peptid (VIP), gastrin salgılatıcı peptid (GRP), nöropeptid Y, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), GLP-2, peptid YY vb.) parçalayarak inaktive eder. DPP-IV ayrıca lenfosit membranı üzerinde eksprese olur. DPP-IV dışında DPP 8 & 9'un da immün sistem & preadiposit farklılaşmasında rolü vardır.

GLP-1, distal ince barsak & kolon enteroendokrin L hücreleri tarafından sentezlenir. GIP ise kolondaki K hücrelerince sentezlenir. İnkretin etkisi oral glukoz (50 g) verildiğinde oluşan insülin sekresyonu cevabının intravenöz glukozla göre daha belirgin olması şeklinde tanımlanır. GLP-1 ve GIP postprandiyal insülin sekresyonunun %50-70'inden sorumludur (Şekil 1). Tip 2 DM'de inkretin etkisi azalır (Şekil 2). DPP-IV inhibitörleri GLP-1 düzeyini 2 kat kadar artırır.



Şekil 1.

Şekil 2.

GLP-1 reseptörleri vücutte yaygın şekilde bulunur. Bulunduğu organ ve dokular arasında pankreas adacıkları, böbrekler, kalp, akciğer, gastrointestinal traktus (mide & duodenum), pitüiter bez, endotelium ile periferik ve santral sinir sistemi yer alır.

GLP-1'in fizyolojik etkileri ve tip 2 DM'de bu etkilerde gözlenen patolojik değişimler Tablo 1'de özetlenmektedir.



# KONUŞMA METİNLERİ

Tablo 1.

Tip 2 DM'de izlenen anormallik	GLP-1 etkisi
Bozulmuş insülin sekresyonu	Glukoz bağımlı insülin sekresyonunun uyarılması*
Yemeklerde körelmiş insülin yanıtı	Yemeklerde insülin salınımında düzelme (1.faz)
İnkretin etkisinin azalması / kaybı	İnkretin etkisinin restorasyonu, inkretin etkisinde düzelme
Hiperglukagonemi	Uygunsuz glukagon salınımının azaltılması*
Azalmış beta hücre kitlesi	Beta hücre proliferasyonu / rejenerasyonu
Azalmış beta hücresi insülin biyosentezi	Artmış insülin biyosentezi*
Anormal hızda beta hücre apopitozu	Glukotoksisitenin uyardığı beta hücre apopitozunun inhibisyonu
Sıklıkla kilolu veya obez	Gastrik boşalmanın yavaşlaması Kilo kaybı İştahın baskılanması Doygunluk hissinin uyarılması

DPP-IV inhibitörleri arasında sitagliptin, linagliptin, vildagliptin, saksagliptin, alogliptin, gemigliptin, teneligliptin, trelagliptin, omarigliptin ve anagliptin yer alır. Gemigliptin Kore ve Hindistan'da, teneligliptin Hindistan ve Japonya'da, anagliptin ve trelagliptin Japonya'da pazarlanmaktadır. Trelagliptin haftalık olarak uygulanmaktadır. Haftalık uygulanabilen omarigliptin ise ticari nedenlerle piyasadan çekilmiştir.

DPP-IV inhibitörleri 4, 8 ve 9 nolu enzimlere karşı oluşturdukları seçiciliğe (selektivite) göre birbirlerinden ayrılır.

## Etkinlik

DPP-IV inhibitörleri, açlık glukozunu 15-30 mg/dL, tokluk glukozunu ise 34-50 mg/dL kadar düşürür. Hemoglobin A1c'yi düşürme oranları ise moleküller arası benzerdir. Hemoglobin A1c'yi monoterapide %0.59-0.80, kombine tedavide %0.49-1.10 oranında azaltır. Etkinlik açısından tıpkı diğer tedavilerde olduğu gibi Hemoglobin A1c ne kadar yüksekse o kadar düşürmede başarılıdır. Buna göre örneğin sitagliptinin monoterapide Hemoglobin A1c  $\geq$ %9 olduğunda %1.52, <%8 olduğunda %0.57 azalttığı gösterilmiştir.

Kronik böbrek yetersizliğinde (glomerüler filtrasyon oranı (GFR)  $\leq$ 45 mL/dak) linagliptin dışındaki moleküller için doz ayarlaması gereklidir. Linagliptin ise enterohepatik sistemden eliminasyona uğradığı için GFR  $\leq$ 30 mL/dak'nın altına indiğinde dahi doz ayarı gerekmez.

## Yan etkiler

DPP-IV inhibitörlerinin yan etkileri arasında şunlar yer alır:

- Baş ağrısı
- Nazofarenjit
- Pankreatit: sitagliptin, alogliptin ve saksagliptin ile vaka bildirimleri mevcuttur. Akut pankreatit öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır.
- Hepatit- epatik disfonksiyon: alogliptin ve vildagliptin vaka bildirimleri mevcuttur. AST-ALT üst normal limitin 3 katını aştığında kullanılmamalı veya kesilmelidir.
- Enflamatuvar barsak hastalıkları: sıklığın kullanımının 3.-4. Yılında zirve yaptığı belirlenmiştir. Risk artışı %75 düzeyindedir.
- Deri (anafilaksi, anjiödem, büllöz pemfigoid, Stevens Johnson sendromu)
- Kas-iskelet sistem: miyalji, kas güçsüzlüğü, kas spazmları, eklem ağrıları şeklinde görülebilir. Yakınmalar ilaç başladıktan sonra 2 gün ile 5 ay arasında ortaya çıkar. İlaç kesildikten sonra 1 ay içinde geçer. Yakınmaların devamı halinde etiyolojide ilaç dışı sebepler aranmalıdır.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Kardiyovasküler güvenlik

Koroner arter hastalığı (KAH) bulunan ve istirahatte sol ventrikül fonksiyonu normal olan diyabetik olmayan kişilerde 75-g oral glukoz tolerans testinden 2 saat önce oral verilen sitagliptin 100 mg dobutamin stres ekosu sırasında gözlenen miyokardiyal disfonksiyonu hafifletir.

KAH bulunan ve normal istirahat sol ventrikül fonksiyonu (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %55-60) olan diyabetik kişilerde ise 4 hafta boyunca 100 mg oral sitagliptin verildiğinde dobutamin stres ekosu sırasında gözlenen miyokardiyal disfonksiyonunun hafiflediği ve sol ventrikül fonksiyonunda düzelme gözlenmiştir.

Uzun vadeli çalışmalarda kısa vadeli çalışmalara göre daha az kanıt elde edilmiştir.

DM'li kişilerde kalp yetersizliği %12 oranında gözlenir. 70 yaş üzeri kişilerde ise kalp yetersizliği daha sık gözlenir (%16 erkek, % 22 kadın). DM'de kalp yetersizliği riski 2 kat artar.

Saksagliptin kullananlarda hospitalizasyon oranı plaseboya göre %2.8'den %3.5'a çıktığı gözlenmiştir. Ancak bu vakalarda ölüm oranı etkilenmemiştir.

## Kardiyovasküler sonlanım çalışmaları (CVOT)

Bu çalışmalarda kardiyovasküler olaylarda azalma gözlenmemiştir.

- Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53 (SAVOR-TIMI 53)
- Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE).
- Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)
- Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CARMELINA)
- Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes (CAROLINA)
- Vildagliptin için adanmış CVOT bulunmamakla birlikte meta-analizlerde artmış risk belirlenmemiştir.

Adı geçen çalışmalarda ortalama yaşı 61-66 olan, %34-100 oranında kardiyovasküler hastalığı bulunan 5400-16492 hasta dahil edilmiştir. A1c ortalamaları %7.2 ile %8.0, VKİ ise 28-31 kg/m<sup>2</sup> arasında değişmektedir. GFR düzeyi 60 mL/dak altında olan hasta sayısı %9-62 oranındadır. Bu çalışmalarda birincil sonlanım noktası olarak kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve ölümcül olmayan inme için *hazard* oranı 0.96-1.02 olarak tespit edilmiştir. Bu rakamlar söz konusu DPP-IV inhibitörlerinin ilgili sonlanım noktaları üzerine olumlu veya olumsuz etkisi olmadığını göstermektedir. Öte yandan ikincil sonlanım noktası olarak kalp yetersizliği nedeniyle gerçekleşen hastaneye yatış oranlarına bakıldığında *hazard* oranının alogliptin için 1.19, saksagliptin için 1.27 olduğu tespit edilmiştir. Alogliptin için kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış oranlarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptanmıştır. Bu noktadan hareketle kalp yetersizliği olan kişilerde alogliptin ve saksagliptin dışı DPP-IV inhibitörü seçmek daha akılcı olacaktır.

Kalp yetersizliği gelişen vakalar incelendiğinde tablonun bazal renal fonksiyondan bağımsız olduğu ve daha önceden kalp yetersizliği öyküsü olanlarda geliştiği belirlenmiştir. Bu olgularda *substance P* (SP) ve nöropeptid Y'nin rolü olduğuna dair veriler elde edilmiştir.

SP, vazodilatördür ve sempatik çıkışı artırır. SP'yi parçalayan *angiotensin converting enzyme*'i (ACE) inhibe eden ACEİ yüksek dozda, sitagliptin ile birlikte uygulandığında daha düşük kan basıncına yol açarken düşük dozda ACEİ'nin sitagliptin ile birlikte uygulanması daha yüksek kan basıncına neden olur. Nöropeptid Y ise vazokonstriktördür ve sempatik çıkışı artırır.

## Böbrek üzerine etkileri

Diyabetik böbrek hastalığının gelişimi veya progresyonu üzerine olumlu etki saptanmamıştır.

Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda DPP-IV inhibitörü verildiğinde GLP-1 ve SDF-1a (*stromal cell derived factor*)

# KONUŞMA METİNLERİ

gibi endojen DPP-IV substratlarında artış saptanmıştır. Bunun sonucunda tubuler etkiler (dürez ve natriürezde artış), renal hemodinamik etkiler (GFR'de orta düzeyde artış ve glomerüler hiperfiltrasyonda azalma), renal risk etkenlerinde değişiklik (kan basıncında orta düzeyde, enflamasyonda ve oksidatif streste azalma, dislipidemide orta düzeyde düzelme) ve morfolojik etkiler (glomerüler sklerozda, tubulo-interstisyel fibrozda ve podosit kaybında azalma) gözlenmiştir. DPP-IV inhibitörlerinin rodentlerde tanımlanmış bu mekanizmalar üzerinden insanlarda da renoprotektif etkisinin olup olmayacağı ispatlanmaya muhtaçtır.

Tip 2 DM'li hastalarda akut & kronik (1 ay) sitagliptin uygulamasının plaseboyla karşılaştırıldığında SDF-1 $\alpha$  düzeyinin pekiştirilmesi mekanizmasıyla proksimalden ziyade distal tubullerde natriürez uyardığı bildirilmiştir. Distal tubul natriürez tubuloglomerüler geri bildirim etkilemez. Böylelikle GFR veya diğer renal hemodinamik parametreler üzerinde etki gözlenmez (MARLINA, TECOS).

Albumin-kreatinin oranı ile değerlendirilen albuminüriye ilişkin verilere bakıldığında, CARMELINA, SAVOR-TIMI, gemigliptin ile yapılan GUARD çalışmaları ile sitagliptin, alogliptin ve vildagliptinin kullanıldığı küçük ölçekli randomize kontrollü çalışmalar, kontrollü olmayan çalışmalar ve gözlemsel çalışmalarda mikroalbuminüride azalma saptanırken MARLINE ve TECOS çalışmalarında azalma gözlenmemiştir. Diyabetik böbrek hastalığının sonlanımları açısından sadece proteinürinin azalması değil, aynı zamanda son dönem böbrek hastalığına ilerlemenin ve serum kreatinin düzeylerindeki düşüşün de azalması gereklidir.

## Diğer etkiler

DPP-IV inhibitörlerinin lipidler üzerine etkilerine bakıldığında 17 çalışma üzerinde yapılan bir meta analizde total kolesterol düzeyinde 7 mg/dL azalma, kardiyovasküler risk faktörü olarak post-prandial trigliserid düzeyinde ve şilomikron bileşeni olan apolipoprotein B48 düzeyinde artma, vildagliptin ile hepatik trigliserid içeriğinde azalma gözlenmiştir.

Enflamatuar barsak hastalıklarının (İBH) ilaç kullanımının 3.-4. yılında zirve yaptığına dair veriler mevcuttur. Buna göre %75 artmış risk söz konusudur. Ancak şu aşamada İBH'da kullanımı ve takibi konusunda özel bir uyarı bulunmamaktadır.

DPP-IV inhibitörlerinin romatoid artrit gelişim riskini arttırdığına dair veriler bulunmakla birlikte bazı çalışmalarda ilişki saptanmamıştır. Azalmış risk / ilişki yok.

Hayvan modellerinde allograft reddinde azalma gözlenmiştir.

Kanser konusunda insanlarda ilişki saptanmamıştır. Hayvan modellerinde ise kanser gelişiminde azalma belirlenmiştir.

Astmaya ilişkin hayvan modellerinde çelişkili bulgular elde edilmiştir (azalmış / artmış havayolu enflamasyonu).

DPP-IV inhibitörlerinin HCV enfeksiyonu bulunan kişilerde potansiyel terapötik etkilerinin olabileceğine dair veriler elde edilmiştir.

Etkinlik konusunda en çok ilgi çeken alanlardan birisi de tip 3 DM olarak da tanımlanan Alzheimer hastalığı dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıklarda gelecek vadede bulguların elde edilmiş olmasıdır. Hayvan modellerinde GLP-1 ve GİP aracılığıyla amiloid  $\beta$  plak oluşumunda, tau fosforilasyonunda, oksidatif streste ve nöroenflamasyonda azalma izlenmiştir.

Omarigliptin dışındaki DPP-IV inhibitörleri kan beyin bariyerini (KBB) geçmezler. KBB'yi geçmeyen DPP-IV inhibitörlerinin olası nöroprotektif etkilerinin, periferde substratların biyoaktivitelerinde dolaylı artış sonucu geliştiği düşünülmektedir. Bunun dışında 6 aylık sitagliptin ve vildagliptin kullanımında klinik olarak MMSE (mini mental state examination) skorlarında düzelme saptanmıştır.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Tip 2 DM tedavisinde DPP-IV inhibitörlerinin yeri

Bu bilgiler ışığında DPP-IV inhibitörlerinin tip 2 DM tedavisinde kılavuzlara nerede konumlandığına bakacak olursak metforminin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği vakalarda 1. seçenek, metformin ile hedeflenen A1c düzeyi sağlanamayan vakalarda hipoglisemi riskini en aza indirmek veya hastanın kilo almaması öncelikse 2. seçenek ve diğer koşullarda 3. seçenek olarak kullanılabilir.

### Kaynaklar

1. Abrahami D, et al. BMJ. 2018
2. Bhavsar SP, et al. Current Diabetes Reviews. 2012
3. Craddy P, et al. Diabetes Ther. 2014
4. Chaicha-Brom T, et al. Endocr Pract. 2013
5. Cheng Q, et al. Pharmacol Ther. 2020
6. Biochim Biophys Acta. 2005
7. De Fronzo R, et al. Diabetes Care. 2008
8. Deacon CF. Diabetes Obes Metab 2018
9. Goosßen K, et al. Diabetes Obes Metab. 2012
10. Gallwitz B. Frontiers Endocrinol. 2019
11. Koliaki C, et al. Diabetes Ther. 2011
12. Li L, et al. BMJ. 2014
13. Monami M, et al. Diabetes Obes Metab. 2014
14. Nauck MA, et al. Circulation. 2017
15. Sanusi H. Acta Medica Indonesiana. 2009
16. Shao S, et al. Pharmacol Ther. 2020
17. Salvo S, et al. BMJ. 2016
18. Scheen AJ. Circulation Research. 2018.
19. Scirica BM, et al. Circulation. 2014
20. Tarapués M, et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013
21. Ussher JR, et al. Circulation Research. 2014
22. White B, et al. N Engl J Med. 2013

# KONUŞMA METİNLERİ

## ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA İLAÇLARIN GÜVENLİĞİ

BERKAN ARMAĞAN

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ ROMATOLOJİ KLİNİĞİ

### Ankilozan Spondilit Tedavisindeki İlaçlar

Ankilozan spondilit (AS) hastalarında tedaviler temel olarak semptomlara ve patogeneze yönelik **yönelik olarak ikiye ayrılabilir**. Semptomlara yönelik tedavi yöntemleri ağrı, tutukluk ve hareket kısıtlılığını gidermek, egzersiz yapılmasını kolaylaştırmak ve postür bozukluklarını engellemeye yöneliktir. Patogeneze **yönelik** tedaviler ise ağrı, tutukluk ve hareket kısıtlılığını gidererek semptomatik tedavi ihtiyacını azaltmak ve daha önemlisi inflamasyon sürecini baskılayarak yapısal hasar gelişimini engellemeyi amaçlar. Medikal tedavi seçenekleri; Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri olarak anti-inflamatuar/analjezikler ve Tümör nekrozis faktör-alfa inhibitörleri (TNFi) ve IL-17 inhibitörü secukinumab olarak biyolojik ajanlar olarak ayrırabiliriz. Son iki dekatta AS tedavisinde **önemli** gelişmeler oldu. TNFi ve diğer biyolojik ajanların kullanıma girmesiyle, hastalık aktivitesi, semptomlar, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesinde **önemli** düzeltilmeler/ilerlemeler oldu. Biyolojik ajanların ile beraber tabiki güvenlik sorunları da geldi.

### Non-steroid Antiinflatuar İlaçlar

AS tedavisinde birinci basamak olarak kullanılan NSAID'lerin en sık **görülen yan etkileri böbrek yetmezliği**, gastrointestinal sistem yakınmaları ve tansiyon yüksekliğidir. Bu yan etkiler doza ve süreye bağlıdır. Genellikle tedavinin başlangıç dönemlerinde **görülür**. AS hastalarında yapılan randomize kontrollü **çalışmada** 12 haftadan uzun NSAID (COX-2 dahil) kullanımında advers olaylar açısından NSAID ve placebo arasında fark bulunmamış. Norveç ve Kanada'da yapılan gözlemsel **çalışmalarda** da NSAID kullanımının AS hastalarda kardiyovasküler risk açısından olumlu olabileceği ve mortaliteyi azaltabileceği gösterilmiştir. Genel popülasyonlarda yapılan **çalışmaların** aksine, NSAID'ler AS hastalarında inflamasyonu azaltarak hastalığa bağlı morbiditelerin engellediği gösterilmiştir. Fakat bu **çalışmalarda** NSAID kullanımı riskli olan hastalarda NSAID'lerin daha az tercih edilmesinin bu sonuçlara etki edebilecek bir seçim biası olarak göz **önünde** bulundurulmalıdır.

### Biyolojik Ajanlar

**Ülkemizde** AS tedavisinde **şu** anda kullanılabilen biyolojik ajanlar Tümör nekrozis faktör-alfa inhibitörleri (TNFi) olarak **İnfliksımab**, Adalimumab, golimumab, sertolizumab ve Etanersept ile IL-17 inhibitörü olarak Secukinumab bulunmaktadır. 2000 yıllardan beri kullanılan TNFi'ler ile ilgili klinik deneyim fazladır. Biyolojik ajanların, özellikle TNFi kontraendikasyonları **aşağıdaki gibidir**;

- NYHA III-IV Kalp yetmezliği
- Aktif enfeksiyon
- Tedavi almayan latent **tüberküloz**
- Demyelizan hastalık (Multiple skleroz, optik nörit)
- Malignansi

TNFi verilemeyen çoğu durumda ise son yıllarda kullanıma giren IL-17 inhibitörü Secukinumab kullanılabilir. Secukinumab alan hastalarda ise de nova inflammatuar barsak hastalığı gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır.

Genellikle subkutan veya intravenöz uygulanan biyolojik ajanların sık görülen minör yan etkileri injeksiyon **bölgesinde** allerji, infüzyon reaksiyonları, cilt reaksiyonları ve nötropenidir. Klinik pratikte görülebilen major yan etkiler ise enfeksiyon, **tüberküloz**, malignite gelişimi ile kalp yetmezliği, otoimmün hastalıkların indüksiyonu, demyelizan hastalık gelişmesi veya progresyonu ile paradoksal reaksiyonlardır. TNF mikobakteriye karşı immün yanıtta önemli bir sitokindir. Bu nedenle TNFi tedaviler altında TB reaktivasyonu artmıştır. Biyolojik tedavi başlamadan önce

# KONUŞMA METİNLERİ

latent TB varlığı araştırılmalı ve latent TB varsa 6-9 ay profilaksi verilmelidir. Biyolojik ajan kullan AS hastalarında malignite gelişimi genellikle artan yaş ile ilişkilidir. ARTIS and DANBIO kayıt kütüklerinde elde edilen sonuçlara göre TNFi tedavisinde artmış kanser riski yoktur. Fakat bu görüş tedavilerin endikasyon, kullanılan biyolojiklerin çeşidi ve değerlendirilen popülasyona **göre değişebilir. Son çalışmalarda her ne kadar** genel kanser riski veya lenfoma ve melanom riski artmasada, bazı çalışmalarda artmış non-melanom cilt kanserini riski saptanmıştır. Bu nedenle güncel çalışmalar yakından takip edilmelidir. Paradoksal olaylar, biyolojik tedavi alan hastalarda hastalık aktivitesi azalırken yani tedavi başlanmasına endike durum düzelirken, daha önceden olmayan psoriasis, **üveit** veya inflamatuvar barsak hastalığının gelişmesidir. Bu durumda lezyon yaygın ise biyolojik tedavi değişikliği gerekebilir.

Sonuç olarak AS kas-iskelet sistemi yakınmaları ön planda olan bir hastalık olsada baskılanmayan inflamasyon uzun dönemde hastalarda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu amaçla uygun endikasyonda, uygun takip yöntemleri ile kullanılan NSAID ve biyolojik tedaviler AS hastaları için güvenlidir.

## Kaynakça

1. Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 May;12(5):282-95.
2. Salvatore D'Angelo, Antonio Carriero, Michele Gilio, Francesco Ursini, Pietro Leccese & Carlo Palazzi. Safety of treatment options for spondyloarthritis: a narrative review, *Expert Opinion on Drug Safety*. 2018.
3. Wroński, J., Fiedor, P. & Głuszko, P. Adverse events in patients with ankylosing spondylitis treated with TNF inhibitors: a cross-sectional study. *Int J Clin Pharm* 41, 864–871 (2019).
4. Karmacharya P, Shahukhal R, Crowson CS, Murad MH, Davis JM 3rd, Shrestha P, Bekele D, Wright K, Chakradhar R, Dubreuil M. Effects of Therapies on Cardiovascular Events in Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rheumatol Ther*. 2020 Dec;7(4):993-1009.
5. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;(11):CD008872.

# KONUŞMA METİNLERİ

## DIYASTOLİK KAN BASINCI SINIRI NE OLMALI?

### BİLGİN BAHADIR BAŞGÖZ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI AD.

#### GİRİŞ

Hipertansiyon, diğer adı ile kan basıncı yüksekliği, önlenebilir hastalık ve ölüm nedenleri arasında önemli bir yere sahiptir. Joint National Committee (JNC) 7 raporuna göre hipertansiyon, sistolik kan basıncı (SKB) değerinin 139 mmHg'nın üzerinde olması ve/veya diyastolik kan basıncı (DKB) değerinin 89 mmHg'nın üzerinde olması olarak tanımlanmıştır (1) Bununla birlikte, 2014 yılında yayınlanan JNC 8 komisyon raporu ile JNC 7'de tanımlanmış mevcut prehipertansiyon ve hipertansiyon tanımları güncellenmiş ve sabit bir değer üzerinden tanımlama yapılması yerine, yaş ve eşlik eden hastalıklara göre değişkenlik gösteren eşik değerler ile tedavi hedefleri belirlenmiştir (2). Bu güncelleme ile son dönemde kronik hastalık tedavilerinin yönetiminde gözlenen tedavinin merkezine hastalığı değil hastayı alma felsefesinin hayata geçirilmesi ve bu sayede tanım ve hedeflerin bireyselleştirilmesi sağlanmıştır.

Erişkinlerde, eşlik eden hastalıklarının varlığından bağımsız olarak, kan basıncı değerleri yaş faktörünün etkisine bağlı olarak her grupta farklılık göstermektedir. Buna göre, genç hipertansif bireylerde ön planda gözlenen kan basıncı yüksekliği diyastolik kan basıncı yüksekliği olarak kendini gösterir iken, 65 yaş ve üzeri hasta grubunda sistolik kan basıncı yüksekliği daha ön planda seyretmektedir. Hatta öyle ki, ileri yaş hasta grubunda sadece SKB yüksekliği, diğer adı ile izole sistolik hipertansiyon, baskın hipertansiyon formunu oluşturabilmektedir (3).

#### ÜLKEMİZDE HİPERTANSİYON EPİDEMİYOLOJİSİ

Ülkemizde hipertansiyon hastalığının prevalansının belirlenmesine yönelik yapılmış en geniş kapsamlı çalışma olan Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması'nın ilki 2003 yılında PatenT (4) (PatenT (Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Turkey) adıyla, ikincisi 2012 yılında PatenT 2 (5) (PatenT) adıyla yayınlanmıştır. Buna göre 10 yıl içerisinde Türkiye'de görülen hipertansiyon sıklığı benzer seviyede seyrederken (% 31,8 ve %30,3,  $p=0,123$ ), farkındalık (%40,7 ve %54,7,  $p<0,001$ ), tedavi sıklığı (%31,1 ve %47,4,  $p<0,001$ ) ve kan basıncı değerleri hedef aralıkta seyreden hasta sıklığı (%8,1 ve %28,7,  $p<0,001$ ) anlamlı derecede artış göstermiştir (5)

Farkındalık ve tedavi kullanan hasta sayısı arttıkça tedavi hedeflerinin yaş ve komorbid hastalıkların varlığına göre bireyselleştirilmesi, hastalığın değil hastanın tedavi edilmesine yönelik ilaç protokollerinin belirlenmesi ve belki de en önemli hedeflerden birisi olarak gereğinden fazla tedavi (over-treatment) uygulanmasının önüne geçilmesi her geçen gün daha çok önem kazanmaktadır.

Bu kapsamda, kan basıncını düşürmeye yönelik tedavi verilen hastalarda tek hedef sistolik kan basıncı değerlerini hedef aralığa getirmek olmamalıdır. Aynı zamanda, diyastolik kan basıncı değeri de yakından takip edilmeli, belirlenmiş alt sınır hedefinden daha düşük bir seviyede olmaması için ilaç tedavisi düzenlenmeli, gereğinden fazla tedavi uygulanmasına müsaade edilmeyerek hastada istenmeyen sonuçlara sebep olunmasının önüne geçilmesine azami derecede özen gösterilmelidir.

#### HİPERTANSİYONUN KALP SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Uzun süreli kan basıncı yüksekliğine maruz kalan hastalarda, hipertansiyona sekonder olarak ventriküller başta olmak üzere kalp kasında yapısal değişimler meydana gelmekte ve bunun sonucu olarak sistolik ve diyastolik ventrikül fonksiyonlarda bozulma meydana gelmektedir (6). Periferik vasküler rezistans ile büyük ve orta ölçekli arterlerde gelişen aterosklerozun oluşturduğu art yüke karşı çalışmak zorunda kalan kalp kası, kan basıncı yüksekliğine bağlı ortaya çıkan daha da artmış art yük sebebi ile daha yüksek hemodinamik yüke maruz kalmakta ve buna bağlı olarak normal kalp debisini sağlayabilmek için kompensatuvar yanıt olarak hipertrofiye uğramaktadır (7,8). Bu mekanizmanın bir sonucu olarak prehipertansif ve hipertansif hastalarda sol ventrikülde yavaş ancak süregelen bir şekilde hipertrofi meydana gelmektedir (9,10). Bu hipertrofinin doğal bir sonucu olarak, erken dönemde

# KONUŞMA METİNLERİ

egzersiz esnasında ancak ilerleyen dönemde istirahat dönemini de kapsayacak şekilde kalbin diyastolik disfonksiyonu bozulmakta ve kalbin siklusunun dolun evresi kısıtlanmaktadır (11,12). Hipertansiyona ikincil gelişen ve ventriküler diyastolik disfonksiyon olarak tanımlanan bu durum aşikâr kalp yetmezliğine ilerlemede önemli bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hipertansiyon ve hipertrofi varlığında, kalbin iş yükünde artışa bağlı olarak miyokardiyal oksijen gereksiniminde artış meydana gelmektedir. Bununla birlikte konsantrik hipertrofi varlığında, subendokardiyal kan akımı artırılarak oksijen gereksinimi tam olarak karşılanamadığından, miyokardiyal iskemi gözlenmektedir (13). Tariflenen hipertrofi ve diyastolik disfonksiyona ek olarak, hipertansiyon varlığında sol ventrikül kas hacmi orantısız bir şekilde arttığından, hipertrofiye uğramış kalp kasının beslenmesi için gereken mikro damarsal ağ yapısı bozulacağı ve yetersiz kalacağı için, hem istirahatte hem de egzersiz esnasında kronik subendokardiyal hipoperfüzyon ortaya çıkmaktadır (14). Bu süreç klinikte sıklıkla angina olarak karşımıza çıkmaktadır (13). Bu alanda yapılan deneysel çalışmalar ile, hipertrofiye uğramış ve mikro damarsal yapısı bozulmuş kalpte, koroner arter hastalığı bulunmasa dahi, paze ile oluşturulan taşikardi ve egzersiz sırasında subendokardiyal iskemi meydana geldiği ortaya konmuştur (15,16). Benzer şekilde, Vasan ve ark. tarafından yapılan klinik bir çalışmada da sol ventrikül hipertrofisi olan hastaların uzun dönem takibinde miyokart infarktüsü sıklığında 2 ile 5 kat arası artış gözleendiği saptanmıştır (17).

Yukarıda tanımlanan bu patofizyolojik mekanizmalar göz önüne alındığında, kalbin koroner arterler aracılığı ile beslenmesine olanak sağlayan diyastolik evrede gözlenen kan basıncının önemi daha da iyi anlaşılmaktadır. Diyastolik kan basıncının normal hedeften daha düşük olması durumunda, mevcut hipoperfüzyon ve subendokardiyal iskemi daha da ağırlaşacağından, istenmeyen yıkıcı sonuçlar ile karşılaşılmasının daha olası olduğu öngörülebilmektedir.

## KAN BASINCI HEDEFİ NE OLMALIDIR?

Hipertansiyon tedavisine yönelik yapılmış birçok çalışmada, hipertansiyonu olan hastalarda hedef kan basıncı değerlerinin hangi aralıkta olması gerektiğine konusu üzerine odaklanılmıştır. Ancak, hedef aralık değerlerinin belirlenmesinden önce, kan basıncı ölçümlerinin güvenilir ve doğru bir şekilde yapıldığından emin olunmalı ve yanlış ölçüm sonuçlarına bağlı hatalı tedavi kararları verilmesi engellenmelidir.

## Kan Basıncı Ölçümünün Hangi Yöntemle Yapıldığıнын Önemi

Günümüzde ofis yani sağlık merkezi ölçümlerinde standart olması önerilen, hastanın evde kendi kendisine yaptığı veya ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile elde edilen değerler ile tutarlılık gösteren 2 temel ölçüm yöntemi bulunmaktadır. Bunlarda birincisi, özel bir ekipman ihtiyacı bulunan otomatik osilometrik kan basıncı izleme (AOBPM) yöntemi, diğeri ise yalnızca sıradan ekipman gerektiren ancak bununla birlikte uygun hazırlık ve teknik kullanılarak yapılan standart ölçüm yöntemidir (18). Ne yazık ki, bu iki yöntem gündelik yaşamda ekipman eksikliği veya zaman yetersizliği sebebi ile yaygın olarak kullanılamamakta ve daha çok akademik çalışmalar amacı ile tercih edilmektedir. Dolayısıyla hastanın evde kendi kendisine yaptığı ölçüm ve ambulatuvar kan basıncı ölçümüne ek olarak bu iki yöntem "*rutin olmayan*" yöntemler olarak adlandırılmaktadır ve bu 4 "*rutin olmayan*" yöntem güvenilir ölçüm yöntemleri olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında günümüzde sıklıkla kullanılan ve "*rutin*" olarak kabul edilen standart ölçüm yöntemi (uygun hazırlık ve teknik kullanılmayan) günden güne veya merkezden merkeze değişiklik gösteren kan basıncı ölçümlerine sebep olarak hatalı izlem yapılmasına ve tedavide gereksiz değişikliklere gidilmesine sebebiyet verebilmektedir.

Bunun doğal bir sonucu olarak kan basıncı hedefleri, ölçüm tekniğine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Çünkü sıklıkla kullanılan "*rutin*" olan yöntemler, daha nadir kullanılan "*rutin olmayan*" yöntemlere kıyasla tipik olarak daha yüksek kan basıncı değerleri ölçülmesine sebep olmaktadır. Her ne kadar her hastada ölçüm yöntemine bağlı gözlenen farklılık hakkında belirsizlik olsa da, "*rutin*" yöntemlerle elde edilen değerlerin, "*rutin olmayan*" yöntemlerle elde edilen değerlere göre genellikle 5 ila 15 mmHg daha yüksek saptanabileceği değerlendirilmektedir (19-21).



# KONUŞMA METİNLERİ

## Temel (Baseline) Riskin Belirlenmesinin Önemi (Relatif Risk – Mutlak Risk)

Genel yaklaşım olarak bir hastalıkta uygulanacak tedavi kararları, tedavinin sağlayacağı relatif yarar ve zararlara göre değil, tedavi ile elde edilecek mutlak yarar veya tedavinin sebep olacağı mutlak zararlar göz önüne alınarak verilmelidir.

Örnek vererek açıklamak gerekirse, kan basıncı değerlerinde 10/5 mmHg'lık düşüklük sağlanmasının majör kardiyovasküler olay sıklığında relatif %20 risk azalması ([RR]:0,80) sağlayacağını kabul edelim ve bu tedaviyi iki farklı hasta için uyguladığımızı düşünelim. Hastaların 10 yıllık majör kardiyovasküler olay yaşama riskini birinci hasta için %3, ikinci hastanın ise %20 olarak hesapladığımızı farz edelim. Temel risk seviyeleri farklı olsa da, aynı seviyede uygulanan tedaviler ile elde edilecek relatif risk azalmasının benzer seviyede olacağını önceki çalışmalar göstermiştir [22]. Öyleyse bu hastaların her ikisi için elde edilen relatif risk azalması %20 iken, mutlak risk azalması birinci hasta için %0,6, ikinci hasta için %4'tür. Diğer bir deyişle, bir majör kardiyovasküler olayın yaşanmasını önlemek için birinci örnek hastaya benzer 167 kişiyi 10 yıl süre ile tedavi etmek gerekirken, ikinci hastaya benzer 25 hastayı tedavi etmek yeterli olacaktır. Bu varsayımsal örnekten elde edilen sonuç, rölatif riskte benzer azalma sağlanmasına rağmen, tedaviden elde edilen mutlak yararın, yüksek riskli hastalarda düşük riskli hastalara kıyasla daha fazla olduğudur. Bu durum çeşitli çalışmalarla da desteklenmektedir [23,24]

## Antihipertansif Tedavi ile Ulaşılması Hedeflenen Kan Basıncı Değerleri Ne Olmalı?

Hipertansiyon tanısı olan yetişkin hastanın yönetimi de temelde hastanın gelecekteki kardiyovasküler olay yaşama riskine bağlı olarak yapılmaktadır. Genel yaklaşım olarak, yüksek riskli hastalarda daha agresif kan basıncı hedefleri belirlenmiştir.

Hastalarda yüksek risk oluşturan komorbid durumlar ve bu durumlarda antihipertansif tedavi ile ulaşılması hedeflenen kan basıncı değerleri aşağıdaki tabloda özet olarak sunulmuştur (Tablo – 1).

**Tablo – 1. Antihipertansif Tedavi İle Ulaşılması Hedeflenen Kan Basıncı Değerleri**

	KAN BASINCI ÖLÇÜM YÖNTEMİ	
	RUTİN*	RUTİN OLMAYAN**
<b>Yüksek Riskli Grup</b>		
-Bilinen ASKVH	125-130 / < 80 mmHg	120-125 / < 80 mmHg
-Kalp Yetmezliği		
-Diyabetes Mellitus		
-Kronik Böbrek Hastalığı		
-Yaş ≥ 65		
-10 yıllık hesaplanmış ASKVH olay riski ≥ %10		
<b>Düşük Riskli Grup</b>		
Yukarıda listelenmiş Risk Faktörleri Olmayanlar	130-139 / < 90 mmHg	125-135 / < 90 mmHg

\*Rutin Ölçüm Yöntemi= standart ölçüm (uygun hazırlık ve teknik kullanılmayan) \*Rutin Olmayan Ölçüm Yöntemi= otomatik osilometrik kan basıncı izleme (AOBPM, ambulatuvar kan basıncı ölçümü, evde kendi kendine kan basıncı ölçümü);ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık

## Diastolik kan basıncı alt sınırı ne olmalı?

Özellikle kardiyovasküler olay olasılığı açısından yüksek risk grubunda yer alan hastalara agresif antihipertansif tedavi verilmesi önerisi sonrası, eşlik eden diastolik kan basıncında görülebilecek düşüklüğün hangi seviyeye kadar tolere edilebileceği sorusu daha sık gündeme gelmeye başlamıştır.

Bu konuda karar vermemizi sağlayacak en önemli verileri temel olarak SPRINT çalışmasının sonuçlarından elde etmekteyiz [23,24] 50 yaş ve üzeri, en az 1 kardiyovasküler hastalık riski bulunan, 9361 hipertansiyon hastasının katıl-

# KONUŞMA METİNLERİ

dığı bu çalışmada, standart ve yoğun antihipertansif tedavi yaklaşımlarının miyokard enfarktüsü, akut koroner sendrom, inme, kalp yetmezliği veya kardiyovasküler ölüm üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmadan elde edilen veriler sonucunda, yoğun tedavinin kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm sıklığını azalttığı belirlenmesi üzerine çalışma standart tedavi alan hastaların yararına erken sonlandırılmıştır. Diyabetes mellitus hastalarının alınmadığı bu çalışmada, yoğun tedavi grubunda hedef kan basıncı 120/90 mmHg'nin altı olacak şekilde hedeflenmiştir.

SPRINT çalışması dahil edilen hastaların çoğunda, başlangıç diyastolik kan basıncı değeri 70 mmHg'den daha yüksek saptanmıştır. Çalışma süresince, yoğun tedavi grubunda olanlar da dahil olmak üzere, katılımcıların büyük bir bölümünde diyastolik kan basıncı 65 mmHg ve üzerinde seyretmiştir.

Buna karşılık, izole sistolik hipertansiyonu olan ve diyastolik kan basıncı düşük seviyede (örn: 60- 65 mmHg'dan daha düşük) seyreden birçok yaşlı hipertansiyon hastası, özellikle mevcut koroner arter hastalığı olanlar, sistolik kan basıncının agresif bir şekilde düşürülmesine yönelik verilen tedaviyi tolere edemeyebilirler. Bu hasta grubunun tedavisi esnasında, yani izole sistolik hipertansiyonu olan yaşlı hastaların tedavi sürecinde, diyastolik kan basıncı değerinin alt sınırı 55 - 60 mmHg olacak şekilde tedavinin düzenlenmesi önerilmektedir (rutin ölçüm yöntemine göre)[25-27]. Bu gibi vakalarda, iki veya üç antihipertansif ajanla ulaşılan sistolik kan basıncı seviyesi ( hastanın risk grubuna göre belirlenmiş hedef değerinden daha yüksek olsa bile) daha makul bir hedef olarak karşımıza çıkmaktadır (1)

İzole sistolik hipertansiyonu olan yaşlı yetişkin hastaları tedavi ederken karşımıza çıkan temel çekince, tedaviden sonra oluşabilecek düşük diyastolik kan basıncının doku perfüzyonunu (özellikle koroner perfüzyon) bozabilmesi ve muhtemel kardiyovasküler riskin ("J-eğrisi") artmasına sebep olmasıdır (28-33).

Hipertansiyonu olan hastalarda yapılan çeşitli uzun süreli gözlemsel çalışmaların sonuçlarına göre, en düşük kardiyovasküler komplikasyon sıklığı diyastolik kan basıncı değerinin yaklaşık 80 mmHg seviyesinde olduğu durumlarda gözlenmektedir. Bununla birlikte, diyastolik kan basıncı değerinin 80 - 85 mmHg'nin üzerinde olduğu grupta ve ayrıca diyastolik kan basıncı değerinin 75 - 80 mmHg'nin altında (ve özellikle 70 mmHg'nin altında) olduğu grupta, kardiyovasküler komplikasyon insidansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (27-29,34-37)patients with coronary artery disease (CAD.

Bu çalışmaların sonuçlarına göre, düşük diyastolik kan basıncı değerleri daha kötü sonuçlarla (hem kardiyovasküler hem de kardiyovasküler sistem dışında) ilişkili olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, bu istenmeyen sonuçlar yoğun tedavi alan gruptaki hastaların yanı sıra, plasebo tedavi alan veya düşük yoğunluklu tedavi alan grupta bulunan düşük diyastolik kan basıncına sahip hastalarda da karşımıza çıkmaktadır (38,39). Bu sonuçlar bize,daha düşük diyastolik kan basıncına sahip hastalarda gözlenen daha kötü sonuçların, antihipertansif tedavinin sebep olduğu mutlak bir olumsuz etkiden çok, bu hasta grubunun daha kötü sağlık durumuna sahip olmalarının bir sonucu olarak ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir.

Yine de koroner arter dolumunun büyük kısmının diyastol sırasında gerçekleştiği göz önünde bulundurulduğunda, özellikle koroner kalp hastalığı olan yaşlı erişkin hastalarda, belli bir eşik değer altındaki diyastolik kan basıncının kardiyovasküler olay sıklığını arttırabileceği değerlendirilmekte ve 55-60 mmHg'nin eşik değer olarak görülmesi gerektiği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JLJ, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003 May;289(19):2560-72.
2. 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 [Internet]. 2014 Feb 5;311(5):507-20. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>

# KONUŞMA METİNLERİ

3. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2015 Jun;9(6):453-98.
4. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens*. 2005 Oct;23(10):1817-23.
5. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *J Hypertens*. 2016 Jun;34(6):1208-17.
6. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996 May;275(20):1557-62.
7. Kannel WB, Dannenberg AL, Levy D. Population implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 1987 Dec;60(17):851-931.
8. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1969 Jul;71(1):89-105.
9. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1988 Jan;108(1):7-13.
10. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Pickoff AS, Berdusis K, Berenson GS. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1995 May;91(9):2400-6.
11. Inouye I, Massie B, Loge D, Topic N, Silverstein D, Simpson P, et al. Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1984 Jan;53(1):120-6.
12. Smith VE, Schulman P, Karimedini MK, White WB, Meeran MK, Katz AM. Rapid ventricular filling in left ventricular hypertrophy: II. Pathologic hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1985 Apr;5(4):869-
13. Brush JEJ, Cannon RO 3rd, Schenke WH, Bonow RO, Leon MB, Maron BJ, et al. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1988 Nov;319(20):1302-7.
14. Marcus ML, Harrison DG, Chilian WM, Koyanagi S, Inou T, Tomanek RJ, et al. Alterations in the coronary circulation in hypertrophied ventricles. *Circulation*. 1987 Jan;75(1 Pt 2):119-
15. Bache RJ, Arentzen CE, Simon AB, Vrobel TR. Abnormalities in myocardial perfusion during tachycardia in dogs with left ventricular hypertrophy: metabolic evidence for myocardial ischemia. *Circulation*. 1984 Feb;69(2):409-
16. Zhang J, Merkle H, Hendrich K, Garwood M, From AH, Ugurbil K, et al. Bioenergetic abnormalities associated with severe left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 1993 Aug;92(2):993-10
17. Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med*. 1996 Sep;156(16):1789-
18. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* [Internet]. 2018 Jun 1;71(6):e13-1 Available from: <https://doi.org/1161/HYP.0000000000000065>
19. Pappaccogli M, Di Monaco S, Perlo E, Burrello J, D'Ascenzo F, Veglio F, et al. Comparison of Automated Office Blood Pressure With Office and Out-Off-Office Measurement Techniques. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2019 Feb;73(2):481-
20. Roerecke M, Kaczorowski J, Myers MG. Comparing Automated Office Blood Pressure Readings With Other Methods of Blood Pressure Measurement for Identifying Patients With Possible Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019 Mar;179(3):351-
21. Wohlfahrt P, Cífková R, Krajčoviechová A, Šulc P, Bruthans J, Linhart A, et al. Comparison of three office blood pressure measurement techniques and their effect on hypertension prevalence in the general population. *J Hypertens*. 2020 Apr;38(4):656-

# KONUŞMA METİNLERİ

22. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2021 May;397(10285):1625–
23. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* (London, England). 2014 Aug;384(9943):591–8.
24. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016 Apr;34(4):613–
25. Lee TC, Cavalcanti RB, McDonald EG, Pilote L, Brophy JM. Diastolic Hypotension May Attenuate Benefits from Intensive Systolic Targets: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Am J Med*. 2018 Oct;131(10):1228-12e1.
26. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 1999 Sep;159(17):2004–9.
27. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006 Jun;144(12):884–
28. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif J-C, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* (London, England). 2016 Oct;388(10056):2142–
29. Pastor-Barriuso R, Banegas JR, Damián J, Appel LJ, Guallar E. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med*. 2003 Nov;139(9):731–9.
30. Protogerou AD, Safar ME, Iaria P, Safar H, Le Dudal K, Filipovsky J, et al. Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease. *Hypertens* (Dallas, Tex 1979). 2007 Jul;50(1):172–
31. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* (London, England). 2000 Mar;355(9207):865–
32. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001 Mar;103(9):1245–9.
33. Khan NA, Rabkin SW, Zhao Y, McAlister FA, Park JE, Guan M, et al. Effect of Lowering Diastolic Pressure in Patients With and Without Cardiovascular Disease: Analysis of the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertens* (Dallas, Tex 1979). 2018 May;71(5):840–7.
34. Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA*. 1991 Jan;265(4):489–
35. D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB, Cruickshank JM. Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction: the Framingham Study. *BMJ*. 1991 Aug;303(6799):385–9.
36. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau J-L, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jul;16(7):2170–9.
37. Kaplan NM. What is goal blood pressure for the treatment of hypertension? *Arch Intern Med*. 2001 Jun;161(12):1480–2.
38. Kalkman DN, Brouwer TF, Vehmeijer JT, Berger WR, Knops RE, de Winter RJ, et al. J Curve in Patients Randomly Assigned to Different Systolic Blood Pressure Targets: An Experimental Approach to an Observational Paradigm. *Circulation*. 2017 Dec;136(23):2220–9.
39. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med*. 2002 Mar;136(6):438–

# KONUŞMA METİNLERİ

## SARKOPENİ TEDAVİSİ, ELİMİZDE NE VAR?

### ÇAĞATAY ÇAVUŞOĞLU

MEHMET AKİF İNAN EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ GERİATRİ KLİNİĞİ, ŞANLIURFA, TÜRKİYE

#### 1. Giriş

Sarkopeni terimi ilk kez Irwin Rosenberg tarafından yaşlılıkla ilişkili kas kitle kaybını tarif etmek amacıyla kullanılmıştır.1 Günümüzde sarkopeni; iskelet kas kitlesini ve gücünün genel ve ilerleyici kaybı ve buna bağlı fiziksel disabilite, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuçlara neden olma riskiyle karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.1,2 Sarkopeni sıklığı yaşın ilerlemesiyle artmaktadır. Yapılan çalışmalarda sarkopeni prevalansının 60-70 yaş arasında %5-13 iken 80 yaş ve üzerinde %11-50 arasında değiştiği veya 60 yaş ve üzeri grupta %8-40 arasında olduğu belirtilmiştir. ABD’de şu an için 3,6 milyon sarkopenili birey olduğu tahmin edilmektedir.5 ABD’de 2000 yılında sağlık sisteminin sarkopeni ve sarkopeni ilişkili hastalıklara harcadığı paranın yaklaşık 18 milyar dolar olduğu ve total sağlık harcamalarının %1,5’ini teşkil ettiği düşünülmektedir. Bu yüzden beklenen yaşam süresi hızla artan ülkemiz için de sarkopeni önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Sarkopeni gelişimine birçok faktör katkıda bulunur. Bunlar arasında yaşlanma sürecinin kendisi, optimal diyetle yetersizlikler, immobilité/sedanter yaşam, kronik hastalıklar ve çok sayıda ilaç kullanımı sayılabilir. Bazı bireylerde, sarkopeni için net bir şekilde tek bir neden tanımlanabilirken bazen belirgin bir neden izole edilemeyebilir. Bu nedenle sarkopeniyi primer veya sekonder olarak ikiye ayırmak klinik pratikte yararlı olabilir. Primer sarkopeni diğer nedenler olmaksızın sadece yaşlanmaya bağlı olarak gelişir. Sekonder sarkopenide ise bir veya daha fazla neden vardır. Sarkopeni kırılğanlık, mobilitede bozulma, dizabilite, güç kaybı, düşme, solunum fonksiyonlarında bozulma, immün deprivasyon, yaşam kalitesinde azalma ve ölüm riskinde artışla ilişkilidir. Aslında prevelansı az olmayan ve bu önemli sonuçlara sebep olan sarkopeninin farkında olunması, erken dönemde saptanması ve tedavisinin planlanması çok büyük önem arz etmektedir. Sarkopeni tedavisinde egzersiz, nutrisyonel destek ve hormonal tedavi seçeneklerini içerir. Ayrıca yeni gelişmekte olan tedavi alternatifleri de bulunmaktadır.

#### 2. Sarkopeni Tedavisi

##### 1. Egzersiz

Egzersiz sarkopeni tedavisinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Kas kaybına bağlı kas kuvvet kaybı meydana gelmekte ve de bu da günlük yaşam aktivitelerini etkilemektedir. Egzersizler ile hem kas kütlesinde hem de kas gücünde artışlar sağlanabilmektedir. Kas protein sentezi protein yıkımından fazla olduğu zaman kas hipertrofisi gelişmekte böylelikle egzersiz ile kas hipertrofisi gelişmekte ve sarkopenide düzelme görülebilmektedir. Egzersiz kapsamında direnç ve aerobik egzersizler yapılabilir. Aerobik egzersizlerin tersine direnç egzersizlerinin kas kitlesi ve gücünün artırılması ve sarkopeni gelişiminin azaltılması üzerine etkileri çok daha belirgindir. Haftada bir yapılan direnç egzersizinin bile kas gücünde düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir. Daha yoğun ve düzenli yapılan direnç egzersizleri ile hem kas kesitsel alanında hem de kas gücünde çok daha fazla artışlar sağlanabilmektedir. Yaşları 65-75 arasında değişen sağlıklı yaşlılarda orta derecede direnç egzersizi yapıldığı zaman gelişen kas gücü ve boyutundaki artış 20-30 yaşlarındaki gençlere benzer bulunmuştur.16 Yüz yirmi üç randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, haftada 2-3 kez progresif direnç egzersizi eğitimi yapan yaşlılarda fiziksel fonksiyon, yürüme hızı, zamanlı kalk ve yürü testi, merdiven tırmanma gücünün düzeldiği ve daha da önemlisi kas gücüne belirgin etki olduğu görülmüştür. Sarkopenini düzelmesinde direnç egzersizleri, aerobik egzersizlerden daha etkili bulunmuştur.

##### 2. Nutrisyonel Tedavi

Birçok yaşlı birey diyetle gerektiği kadar protein almamakta, bu durum da yağsız vücut kitlesinde azalmaya ve artmış fonksiyonel bozukluğa neden olmaktadır.27 Günlük diyetle protein miktarı 0,8 gr/kg/gün önerilmekteydi fakat buna bile 70 yaş üzerindeki bireylerin yaklaşık %40’nın uymadığı saptanmıştır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda ise önerilen 0.8 gr/kg/gün protein alımının yaşlılarda yetersiz olduğu ve optimal sağlık durumunun sağlanabilmesi için protein alımının 1,2-1,3 gr/kg/gün’e artırılması gerektiği belirtilmektedir. Özellikle zorunlu inaktivite

# KONUŞMA METİNLERİ

dönemlerinde 1,5g/kg/gün protein alımı önerilmektedir.29,30 Günlük protein alımının gün içinde öğünlere orantılı bir şekilde dağıtılması gerekmektedir. Yaşlı bayanlarda düşük protein alımı ile kas kitlesinde ve gücünde anlamlı derecede azalma olduğu raporlanmıştır. Protein ve enerji suplementasyonu ile çok yaşlı bireylerde kısa dönemde kas gücünün arttığı belirtilirken Cochrane derlemesinde nutrisyonel desteğin belirgin fonksiyonel faydasının olmadığı söylenmiştir. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada 10 günlük yatak istirahati boyunca yapılan esansiyel aminoasit (EAA) desteğinin yaşsız vücut kitlesi ve kas fonksiyonları üzerine etkisi araştırılmıştır. Kontrol grubuna 0,8gr/kg/gün protein, müdahale grubuna ise 1,4 gr/kg/gün protein verilmiştir. Kontrol grubunda protein sentezi azalırken EAA desteği alan grupta protein sentezinin yatak istirahati öncesindeki benzer şekilde idame ettirildiği saptanmıştır. EAA desteği alan grupta iştahın azalmadığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre yazarlar yaşlılarda 0,8 gr/kg/gün protein desteğinin yetersiz olduğunu ve özellikle inaktivite dönemlerinde bu protein yetersizliğinin daha belirgin hale geldiğini belirtmektedir. Kırılgan yaşlı kadınlarda protein alımı 0,87 gr/kg/gün'den 1,23 gr/kg/gün'e artırıldığı zaman total vücut protein sentezinin ve protein dengesinin arttığı saptanmıştır. Hastanede yatan malnütrisyonu olan yaşlılarda protein alımının 0,5'ten 1,0, 1,5 ve 2,0 gr/kg/gün'e artırılması ile protein sentezi ve protein dengesi progresif olarak düzeldiği belirtilmiştir. Sağlıklı yaşlı kadınlara yapılan kronik EAA takviyesi ile de kas protein sentezi ve yaşsız vücut kitlesinin arttığı gösterilmiştir. Yatak istirahati gençlerde de kas kaybı ile ilişkilidir. Bu gruba yatak istirahati süresince yapılan EAA ve karbonhidrat takviyesi ile protein sentezinin arttığı ve kas kitlesinin korunduğu saptanmıştır.36 EAA takviyesine karbonhidrat eklenmesi sonucu kas anabolizması gençlerde belirgin derecede artarken bu yanıt yaşlılarda gözlemlenememiştir. Karbonhidrat alımı sonucu oluşan hiperinsülineminin protein sentezi üzerine anabolik etkisi gençlerde yaşlılara göre daha fazla gibi görünmektedir.

### 3. Vitamin D

Vitamin D kas iskelet sistemi sağlığında önemli diğer bir besin ögesidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitamininin sarkopenideki rolü, kas kütlesi ve gücünü azalttığı rapor edilmiştir. Çalışmalar kas liflerindeki vitamin D reseptörlerinin myoblast proliferasyonu ve farklılaşmasında rol oynadığını belirtmektedir. Tek başına Vitamin D suplementasyonu postmenopozal kadınlarda sarkopeni oluşmasına karşı anlamlı koruyucu bir etki oluşturmakta ve kas gücünde anlamlı bir düzelme sağlamaktadır.30 Alışılmamış bir egzersiz yapıldığında veya mekanik travmada, kas hücreleri çoğalmakta, farklılaşmakta ve zaten var olan kas hücreleri ile birleşmektedir. Bazı çalışmalarda D vitamininin kas incinmesi üzerine etkili olduğu görülmüş. D vitamini travma sonrası kas fonksiyon ve morfolojisini düzeltilebilmektedir. D vitamini protein sentezini artırırken apoptozisi azaltmakta.30 Vitamin D eksikliğinin düzeltilmesinin sarkopenide faydalı olduğu çoğu çalışmada gösterilmiştir.

### 4. Hormonal Tedaviler

Bazı hormonlar ve sitokinler kas fonksiyon ve kütlesini etkileyebilmektedir. Testosteron ve östrojen yaşlanmayla birlikte azalmakta bu da ortaya çıkan hızlı kas kaybına katkıda bulunmaktadır. Büyüme hormonu da kas kaybıyla bağlantılıdır. Büyüme hormonu kas ve kemik kütlesinin idamesinde etkili hormonlardan biridir. Büyüme hormonunun anabolizan etkisini IGF-1 aracılığıyla gösterir. Yaşlanmayla birlikte hem büyüme hormonu hem de IGF-1'in pulsatil frekansında ve amplitüdünde azalma olmaktadır. Bu düşme kas kütlesi, fiziksel fonksiyon kaybı ile birlikte kırılganlık meydana gelmekte, santral obezite olmakta ve mental fonksiyonlarda bozulma olmaktadır. DHEAS ve testosteron tedavisi özellikle yaşlı erkeklerde kas kütlesi artışı ile ilişkilidir. Ancak kas fonksiyonu ve performansı üzerine etkisi net değil. Çoğu çalışmada kas kütlesi artmasına rağmen kas gücü artmamış. Testosteron replasmanı prostat büyümesi, sıvı retansiyonu, jinekomasti, polisitemi ve uyku apnesi gibi istenmeyen sonuçlara da yol açabilmektedir. Sarkopeni tedavisinde kullanılanabilecek ve üzerinde çalışmaların yapıldığı farmakolojik tedavi seçenekleri şunlardır. Bazı hormonal tedaviler; testosteron, büyüme hormonu (GH), GH salgılatıcı ajanlar, ghrelin, melanokortin-4 reseptör antagonistleri, dehidroepiandrosteron, östrojen ve tibolon, leptin, D vitamini, miyostatin inhibitörü veya miyostatin bağlayıcı protein, bazı kardiyovasküler ilaçlar; ACE (Anjiotensin Dönüştürücü Enzim) İnhibitörleri, statinler,  $\beta$ -Bloklerler, vazodilatatörler, bazı anti-inflamtuar ajanlar; sitokin inhibitörleri, poliansature yağ asitleri, peroksizom-proliferatöraktive eden reseptör- $\gamma$ , siklooksijenaz inhibitörleri, bazı metabolik ajanlar; kreatinin, bikarbonat, ginko biloba, koenzim Q ve diğer ajanlar; proteozom inhibitörleri, siklofilin D inhibitörü, ursolik asittir. Bazılarında çalışmalar devam ederken bazı çalışmalarolumsuz sonuçlanmıştır.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Kaynaklar

1. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R et al. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women: Am J Epidemiol 2004;159(4):413-21.
2. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol 1998;147(8):755-63.
3. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia  $\neq$  dynapenia. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2008;63(8):829-34.
4. McLean RR, Shardell MD, Alley DE, et al. Criteria for clinically relevant weakness and low lean mass and their longitudinal association with incident mobility impairment and mortality: the foundation for the National Institutes of Health (FNIH) sarcopenia project. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014;69(5):576-83.
5. Kuyumcu ME, Halil M, Kara O, et al. Ultrasonographic evaluation of the calf muscle mass and architecture in elderly patients with and without sarcopenia. Arch Gerontol Geriatr 2016;65:218-24.
6. Yalcin A, Aras S, Atmis V, et al. Sarcopenia and mortality in older people living in a nursing home in Turkey. Geriatr Gerontol Int 2016.
7. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. Am J Epidemiol 2004;159(4):413-21.
8. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. J Am Geriatr Soc 2003;51(8): -112024.
9. Bahat G, Tufan A, Tufan F, et al. Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition. Clin Nutr 2016;35(6): 1557-63.
10. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 2010;39(4):412-23.
11. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. J Am Geriatr Soc 2009;57(2):251-9.
12. Al Snih S, Markides KS, Ottenbacher KJ, Raji MA. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. Aging Clin Exp Res 2004;16(6):481-6.
13. Newman AB, Haggerty CL, Goodpaster B, et al. Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. J Am Geriatr Soc 2003;51(3):323-30.
14. Pamoukdjian F, Paillaud E, Zelek L, et al. Measurement of gait speed in older adults to identify complications associated with frailty: A systematic review. J Geriatr Oncol 2015;6(6):484-96.
15. Taaffe DR, Duret C, Wheeler S, Marcus R. Once-weekly resistance exercise improves muscle strength and neuromuscular performance in older adults. J Am Geriatr Soc 1999;47(10):1208-14.

# KONUŞMA METİNLERİ

## ERGENLERDE POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISI VE YÖNETİMİ

### ÇAĞCIL YETİM

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM AD, MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ, HATAY

#### Kadın Hastalıkları ve Doğum

Polikistik over sendromu (PCOS) üreme çağındaki kadınlarda en sık rastlanılan endokrinolojik sorunlardan biridir (1). Erişkin dönemde sıklığı %5-10 iken, ergenlik döneminde bu oranın %30'lara çıkabildiği bildirilmektedir (2,3). Adolesanlarda bu artmış oranın PCOS tanısında kullanılan kriterlere bağlı değişkenlik gösterdiği ve adolesanlarda görülebilecek olan polikistik over görüntüsü ya da anovuluar sikluslardaki beklenen düzensizliklerin neden olduğu düşünülmektedir (2). Hatta obez adolesanlarda bu oranın %50'lere çıkabildiği gösterilmiştir (4).

#### Patofizyoloji

PKOS etyopatogenezinde genetik, epigenetik, nöroendokrin, metabolik, çevresel birçok faktörden bahsedilmekte ancak henüz kesin bir neden ortaya konamamıştır (5). Androjen fazlalığı %60-80 vakada görülmektedir. Bu androjen yüksekliği genellikle ovaryan kaynaklı olup bazen adrenal kaynaklı da olabilmektedir. En sık serbest testesteron yüksekliği görülmektedir. Artmış androjenler seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düşürmekte ve dolayısıyla serbest testesteron düzeyi daha da artmaktadır. Antimüllerian hormon düzeylerindeki artışın da GnRH nöronları üzerinde uyarıcı etkisi olduğu ve pulsatil LH sekresyonunu arttırdığı bildirilmektedir (6). Artmış androjenler, AMH ve FSH/LH dengesinin bozulması foliküler arreste yol açmakta ve sonuçta kronik anovulasyon ve polikistik overyan morfoloji ortaya çıkmaktadır.

Çoğu obez olan ve çoğunluğunda IR bulunan PKOS'lu hastalarda hastalık belirteçlerinin glukoz/insülin metabolizması ile ilişkilerini araştıran çalışmalar devam etmektedir (7-9). PKOS'lu olgularda AMH'nın yüksek bulunması yanında, obezite ve IR ile ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur, ancak sonuçlar çelişkilidir (9-13). Çalışmaların çoğu erişkin dönemde yapılmış olup, çoğunda IR'nin homeostasis model assessment for insulin resistance index (HOMA-IR) ile değerlendirildiği, az sayıdaki çalışmada ise klemp ve OGTT ile glukoz/insülin metabolizmasının incelendiği anlaşılmaktadır (14-16). Non-obez ve IR olan PKOS'lu adolesan kızlarda AMH düzeyi yüksek bulunmuştur ve dolaylı olarak IR'nin PKOS patofizyolosinde rolü olduğu ileri sürülmüştür (10).

#### Tanı

PKOS bir hastalık değil bir sendrom olup, klinik başvurusu çok değişkenlik göstermekte, çeşitli nedenler ve farklı klinik tablolar ile gelebilmektedirler. Klasik bulguları kronik anovulasyon ve klinik/laboratuvar hiperandrojenizmdir. 2004 Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısının konulabilmesi için bu bulgulardan en az ikisinin olması gerekmektedir (17). 'Androgen Excess Society 2006' kriterlerine göre ise klinik/laboratuvar hiperandrojenizm ve ovaryan disfonksiyon/polikistik over görünümü kriterlerinden ikisi olmalıdır. Tanı alanında çeşitli kriterlerin bulunması tanı koyma oranını değiştirmektedir (18). Ergenlerde androjen düzeylerinin pubertal evreye göre referans aralıklarının farklı olduğu, multikistik/polikistik over görünümünün bu dönemde doğal olduğu, anovuluar siklusların menarş sonrası uzun süre görülebileceği ve akne gibi bulguların bu dönemde sıkça görüldüğü bilinmektedir (19,20). Bu nedenlerle ergen hastalarda kullanılabilir uluslararası güncellenmiş tanı kriterleri belirlenmiştir (5). Bu kriterlere göre;

Şart kriterler;

1. Düzensiz adet/ oligomenore
2. Hiperandrojenizm
  - a. Biyokimyasal
  - b. Klinik(Hirsutizm)



# KONUŞMA METİNLERİ

Opsiyonel kriterler;

1. Polikistik over morfolojisi
2. Ağır kistik akne

Gerekli olmayan kriterler;

1. Obezite
2. İnsülin direnci
3. İperinsülinemi
4. Akantozisnigrikans
5. Biomarkerlar (AMH,T/DHT)

Yorum;

1. Menarştan 2 sene sonra olmalı
2. Diğer hiperandrojenizm nedenleri dışlanmalı (nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, Cushing hastalığı)

## Klinik özellikler

Hiperandrojenizm bulguları klinik ya da laboratuvar özellik olarak karşımıza çıkabilir. Hirsutizm önemli klinik bulgulardandır. Erkek tipi terminal kıllanma olması gerekmektedir. Hirsutizmin şiddeti androjen düzeyleri ile korelasyon göstermeyebilir. Hirsutizmin klinik görünümünde etnik farklılıklar da rol oynamakta olduğundan semi-sübjektif bir değerlendirme yapılabilmektedir. Erişkin tipi kıllanma menarştan ancak 2 yıl sonra oturur, bu nedenle hirsutizm değerlendirilmesi de ancak bu dönemde yapılmalıdır (21).

Akne ergenlikte sık görülen bir sorun olmasına rağmen, genellikle geçicidir ve hiperandrojenizmin göstergesi olmayabilir. Orta veya şiddetli inflamatuvar akne, özellikle topikal tedaviye yanıt vermiyorsa, androjen fazlalığının araştırılmasını gerektirebilir (22,23). Alopesi ergenlerde nadirdir. Akne ve alopesi ergenlik döneminde tek başına görülüyorsa PKOS tanısal kriterleri olarak düşünülmemelidir (24). Bununla birlikte, Prematür adrenarj tüm hastalarda PKOS'dan önce oluşmayabilir ve Prematür adrearj'lı tüm hastalarda PKOS gelişmez. Prematür adrenarj'lı kızlarda kalıcı hiperandrojenemi, özellikle obezite eşlik ederse PKOS'a yol açabilir (24,25). Klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi tanısı düşünüldüğünde gerektiğinde ACTH stimülasyon testlerini içeren tarih, muayene ve hormon seviyelerine göre değerlendirme yapılmalıdır. Benzer şekilde, klinik özellikler düşündürücü ise hastalar Cushing sendromu açısından taranmalıdır (26).

Ergenlikte menarştan 2 yıl sonra devam eden düzensiz adet tablosu PKOS'un bir işareti olabilir, ancak Adolesan dönem hipotalamohipofizer-gonadal eksenin olgunlaşmakta olduğu bir dönem olduğundan düzensiz mensler 5 yıla kadar devam edebilir (27).

PKOS hastalarında viseral yağlanma sık görülen bir bulgudur ve bu durum insülin direnci aracılığıyla hiperandrojenemiye yol açmaktadır (28,29).

## Laboratuvar bulguları

PKOS tanısını koymada özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek biyogösterge arayışları halen aktif bir araştırma alanıdır. Erişkin PKOS olgularında kullanılan önemli biyomarkerlerden biri antimüllerian hormon (AMH)'dur. Literatürde AMH'nin adolesanlarda tanısal değeri ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Çoğu çalışmada AMH düzeylerinin PKOS hastalarında yüksek saptandığı görülmekle beraber (9,30,31), anlamlı olmadığını gösteren yayınlarda mevcuttur (32). AMH düzeyleri ergenlerde zaten yüksek olduğundan ve değişkenlik gösterdiğinden dolayı tanıda kullanılmamalıdır (33).

AMH'nin yanı sıra tanı ve takipte kullanılacak başka biyomarkerler de araştırma aşamasındadır. İnhibin A-B (overin granüloza hücrelerinden sentezlenir), insulin-like faktor-3 (overin antral foliküllerinden ve over stromasından sentezlenir), sCD40L (inflamasyon göstergesi), HSP90B1 (granüloza hücre aktivasyonunu gösterir)

# KONUŞMA METİNLERİ

ve miRNA(steroidogenez ve ovaryan fonksiyon ile ilişkilidir), ghrelin ve ghrelin/obestatin oranı (PKOS'da düşük) bunlardan bazılarıdır (34,35).

Toplam testosteronun dihidrotestosterona (T/DHT) yüksek bir oranı, PCOS hastalarında olumsuz bir metabolik fenotip ile ilişkilidir (36). Testesteron ölçüleri ergenlerde değişkendir. Bu nedenle bu yaş gruplarında net bir kesin testosteron konsantrasyonu verilmesi problem teşkil etmektedir (37).

Artmış stroma ve çoklu küçük periferik kistlere sahip genişlemiş yumurtalıkların varlığı 'Polycystic Ovary on Ultrasound' (PKOM) olarak bilinir. PKOM hiperandrojenizm ile ilişkilidir ancak her zaman PKOS'un tanı ögesi olarak dahil edilmez. PKOM sağlıklı kızlarda ve yetişkinlerde tutarsız bir bulgudur, ancak hiperandrojenik ergenlerde PKOM'un zaman içinde daha yüksek bir kalıcılığı gözlenmektedir (38,39). Ergenlerde fizyolojik olarak folikül sayısı da fazla bulunmaktadır. Bu nedenle ergenlerde PKOM tanımı için folikül sayısından ziyade over volümünün ölçümü (>12 mL) daha değerlidir (40).

## Tedavi

PKOS'lu ergenlerde FDA/EMA tarafından şimdiye kadar hiçbir farmakolojik tedavi onaylanmamıştır; bununla birlikte, PKOS semptomlarını yönetmek için bazı farmakolojik müdahaleler kullanılmıştır (5). Yaşam tarzı düzenlenmesi, kalori kısıtlı diyetlerin, davranışsal tedavinin ve egzersizin kombinasyonuna dayanmalıdır. Aşırı kilo ve obez kızlarda kombine kilo kaybı ve fiziksel egzersiz, androjen seviyelerini düşürür, adet döngülerini normalleştirir ve kardiyometabolik sağlık belirteçlerini iyileştirir. Aşırı obez ergenler yaşam tarzı müdahalesine zayıf yanıt verir. Fotoepilasyon, PKOS'ta lokalize hirsutizmin ilk basamak tedavi yöntemidir. Diode and alexandrite laserleri tercih edilmektedir. Topikal eflornitin, 16 yaş ve üstü lazer dirençli yüz hirsutizmi olan kızlarda fotoepilasyona yardımcı ve tek başına da olarak önerilir.

Metforminin PKOS'lu aşırı kilolu veya obez ergenlerde yararlı etkileri vardır, ancak bu konuda sadece kısa süreli literatür verileri mevcuttur. PKOS ve hiperinsülinemili obez olmayan ergenlerde metformin yumurtlama ve testosteron düzeylerini iyileştirir. Anti-androjenler, monoterapide hiperandrojenik tabloyu metforminden daha fazla azaltır (5). Spironolakton, flutamid ile karşılaştırıldığında etkinlik verileri sınırlı olmasına rağmen en sık kullanılan anti androjen tedavidir. Anti-androjenler sadece kontraseptif önlemler garanti edildiğinde kullanılmalıdır.

Oral kontraseptiflerin östrojen komponenti SHBG'de artışa, LH düzeyinde düşüşe yol açar. Progesteron komponenti ise endometrial proliferasyon supresyonu ve düzenli çekilme kanamaları yapar. Ergenlerde OKS preparatları açısından önerilen belirli bir preparat bulunmamakta ve herhangi bir preparatın birbirine üstünlüğünden bahsedilememektedir. OKS Tanner evre 4-5'de ilk seçenektir ve 5 yıl kullanım önerilmektedir (20). PKOS'lu veya PKOS riski olan bazı ergenlerde normal yumurtlama işlevi zamanla ortaya çıkabilir. Ergenlik döneminde PKOS tedavisi hepato-viseral adipoziteyi azaltmayı, merkezi yağ kaybını arttırmayı ve böylece pregestasyonel oligo-anovülasyonu azaltmayı ve diyabetes mellitus, preeklampsi ve erken doğum gibi gebelik komplikasyonlarını azaltmayı amaçlamalıdır (5). Tanıdan sonra 3-6 ay ara ile klinik ve laboratuvar değerlendirmelerle izlem yapılmalıdır. Hiperandrojenizm, Lipid profili, glukoz metabolizması (özellikle obezlerde), gerekli olgularda OGTT (3-5 yılda bir), kardiyovasküler sistem değerlendirmesi (risk faktörlerine göre) izlemede yapılması gerekenlerdendir (41).

## KAYNAKLAR

1. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur J Endocrinol. 2014;171:P1-29.
2. Hickey M, Sloboda DM, Atkinson HC, Doherty DA, Franks S, Norman RJ, et al. The relationship between maternal and umbilical cord androgen levels and polycystic ovary syndrome in adolescence: a prospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:3714-20.
3. Hart R, Doherty DA, Mori T, Huang RC, Norman RJ, Franks S, Sloboda D, Beilin L, Hickey M. Extent of metabolic risk in adolescent girls with features of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2011;95:2347-53, 2353.e1.

# KONUŞMA METİNLERİ

4. Isabel-Bouzas IC, Cader SA, Leao L, Kuschnir MC, Braga C. Menstrual cycle alterations during adolescence: early expression of metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27(6):335-41.
5. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):371-395.
6. Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP, Catteau-Jonard S, Collier F, Baroncini M, Dewailly D, Pigny P, Prescott M, Campbell R, Herbison AE, Prevot V, Giacobini P: Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun* 2016; 7: 10055.
7. Pigny P, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Deroubaix D, Soudan B, Duhamel A, Dewailly D. Serum levels of inhibins are differentially altered in patients with polycystic ovary syndrome. Effects of being overweight and relevance to hyperandrogenism. *Fertil Steril* 2000;73:972-977.
8. Segal S, Elmadjian M, Takeshiqe T, Karp S, Mercado R, Rivnay B. Serum inhibin A concentration in women with polycystic ovarian syndrome and the correlation to ethnicity, androgens and insulin resistance. *Reprod Biomed Online*. 2010;20:675-80.
9. Cassar S, Teede HJ, Moran LJ, Joham AE, Harrison CL, Strauss BJ, Stepto NK. Polycystic ovary syndrome and anti-Müllerian hormone: role of insulin resistance, androgens, obesity and gonadotrophins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:899-906.
10. Tokmak A, Kokanali D, Timur H, Kuntay Kokanali M, Yilmaz N. Association between anti-Müllerian hormone and insulin resistance in non-obese adolescent females with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32:926-930.
11. Chun S. 1-h Postprandial glucose level is related to the serum anti-Müllerian hormone level in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(10):815-8.
12. Fonseca, HP, Brondi, R.S., Piovesan, F.X., Miklos, T.G., Aldrighi, J.M., 2014. Anti-Müllerian hormone and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol*. 30, 667-670.
13. Chen MJ, Yang WS, Chen CL, Wu MY, Yang YS, Ho HN. The relationship between anti-Müllerian hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008;23(4):952-957.
14. Kim JY, Tfayli H, Michaliszyn SF, Lee S, Nasr A, Arslanian S. Anti-Müllerian Hormone in Obese Adolescent Girls With Polycystic Ovary Syndrome. *J Adolesc Health*. 2016 Dec 17. pii: S1054-139X(16)30411-6.
15. Cengiz H, Ekin M, Dagdeviren H, Yildiz Ş, Kaya C, Kanawati A. Comparison of serum anti-Müllerian hormone levels in normal weight and overweight-obese adolescent patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;180:46-50.
16. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod*. 2016;31:2619-2631.
17. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*, 19, 41-47.
18. Akgül S, Düzçeker Y, Kanbur N, Derman O. Do Different Diagnostic Criteria Impact Polycystic Ovary Syndrome Diagnosis for Adolescents? *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2018;31:258-262.
19. Warren-Ulanch J, Arslanian S. Treatment of PCOS in adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20:311-330.
20. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98:4565-4592.
21. Plouffe L Jr: Disorders of excessive hair growth in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2000;27:79-99.
22. Dilutunmbi Y, Paley K, English JC: Adolescent female acne: etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2008;21:171-176.

# KONUŞMA METİNLERİ

23. Chang RJ, Coffler MS: Polycystic ovary syndrome: early detection in the adolescent. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50:178–187.
24. Merino PM, Codner E, Cassorla F: A rational approach to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome during adolescence. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55:590–598.
25. McCartney CR, Blank SK, Prendergast KA, Chhabra S, Eagleson CA, Helm KD, Yoo R, Chang RJ, Foster CM, Caprio S, Marshall JC: Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:430–436.
26. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, Witchel SF, Azziz R: Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update.* 2017;5:1–20.
27. Metcalf MG, Skidmore DS, Lowry GF, Mackenzie JA: Incidence of ovulation in the years after the menarche. *J Endocrinol.* 1983;97:213–219.
28. Oh JY, Sung YA, Lee HJ. The visceral adiposity index as a predictor of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21:1690-1694.
29. Galuzzo A, Amato MC, Giordano C. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18:511-518.
30. Dursun F, Güven A, Yıldız M. Assessment of Anti-Müllerian Hormone Level in Management of Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015; doi: 10.4274/jcrpe.2338.
31. Pawelczak M, Kenigsberg L, Milla S, Liu YH, Shah B. Elevated serum anti-Müllerian hormone in adolescents with polycystic ovary syndrome: relationship to ultrasound features. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25:983-989.
32. Hart R, Doherty DA, Norman RJ, Franks S, Dickinson JE, Hickey M, Sloboda DM. Serum antimüllerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Fertil Steril.* 2010;94:1118-21.
33. Kocaay P, Siklar Z, Buyukfirat S, Berberoglu M. The Diagnostic Value of Anti-Müllerian Hormone in Early Post Menarche Adolescent Girls with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018;31:362-366.
34. Yetim A, Yetim Ç, Baş F, et al. Anti-Müllerian Hormone and Inhibin-A, but not Inhibin-B or Insulin-Like Peptide-3, may be Used as Surrogates in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: Preliminary Results. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8:288-297.
35. Wu W, Fan X, Yu Y, Wang Z, Wang Y. Alteration of ghrelin/obestatin ratio in adolescence with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34:36-39.
36. Munzker J, Hofer D, Trummer C, Ulbing M, Harger A, Pieber T, Owen L, Keevil B, Brabant G, Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B: Testosterone to dihydrotestosterone ratio as a new biomarker for an adverse metabolic phenotype in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:653–660.
37. Gambineri A, Fanelli F, Prontera O, et al. Prevalence of hyperandrogenic states in late adolescent and young women: epidemiological survey on italian high-school students. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1641-1650.
38. Murphy MK, Hall JE, Adams JM, Lee H, Welt CK: Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3878–3884.
39. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, Pluchinotta V, Ruggeri S, Macrelli S, Paradisi R, Flamigni C: Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. *Pediatr Res.* 1995;38:974–980.
40. Christ JP, Gunning MN, Fauser BCJM. Implications of the 2014 Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society guidelines on polycystic ovarian morphology for polycystic ovary syndrome diagnosis. *Reprod Biomed Online.* 2017;35:480-483.
41. Baer TE, Milliren CE, Walls C, DiVasta AD. Clinical Variability in Cardiovascular Disease Risk Factor Screening and Management in Adolescent and Young Adult Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28:317-323.

# KONUŞMA METİNLERİ

## ORAL NÜTRİSYON ÜRÜNLERİNDE TEDAVİ İZLEMİ, SIK GÖRÜLEN YAN ETKİLER VE YAN ETKİLERİN YÖNETİMİ

**CANSU ATBAŞ**

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GERİATRİ BİLİM DALI

Malnütrisyon, çeşitli nedenlere bağlı besin öğelerinin alımındaki azalmaya sonucunda özellikle yağsız vücut kütlesi olmak üzere total vücut kitlesinde azalma ve bunun sonucunda mental fonksiyonlarda ve klinik sonuçlarda bozulmayı ifade eder (1) Malnütrisyon, hem sağlık sistemini hem de hastayı etkilemektedir. Artan morbidite, mortalite, yeniden hastaneye yatış oranları, maliyetler ve sağlık hizmetlerini içeren önemli olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (2, 3). Yapılan birçok çalışmada malnütrisyon prevalansı toplumda yaşayan yaşlılarda %5-15, hastanede yatan yaşlılarda %20-65 ve kurumlarda kalan yaşlılarda %25-85 olarak saptanmıştır (1). Toplumda kanser hastaları, kronik pulmoner, gastrointestinal, renal veya karaciğer hastalığı olanlar, kırılabilir, immobile, inflamatuvar durumları olanlar (örn. romatoid artrit), progresif nörolojik hastalığı olanlar (örn. demans) ve sosyal faktörler nedeniyle olumsuz koşulları olan bireyler (fakirlik, eve bağımlılık, yemek yapamama) malnütrisyon açısından risk altındadır. Hastalık durumuyla ilişkili artan gereksinimler, altta yatan akut ve kronik ve katabolik hastalığın etkileri ile birlikte diyet alımının azalması, yeterli besinin sağlanamaması ve bu nedenlerin kombinasyonunun bir sonucu olarak hastanede yatan hastalar malnütrisyon açısından özellikle riski altındadır (4). Balcı ve ark. tarafından 231 hasta ile yapılan yapılan bir çalışmada hospitalize hastalarda Malnütrisyon Küresel Liderlik Girişimi (GLIM) kriterleri ile malnütrisyon prevalansı %35,9 olarak saptanmıştır (5). Meta-analizler, çeşitli koşullara sahip akut hasta, hastanede yatan ve yaşlı hastalarda rutin bakıma kıyasla ONS kullanımı ile mortalitede sürekli azalma olduğunu göstermektedir (6).

Malnütrisyon açısından risk altında diğer bir önemli grup da yaşlı kişilerdir. Malnütrisyonun etyolojisine bakıldığında besin alımının, besin gereksiniminin ve tıbbi, fonksiyonel, bilişsel ve sosyal alanlarla ilgili faktörlerin etkisiyle oluşur. Yaşlılıkta dönemine özellikle bakacak olursak eğer malnütrisyonun nedenleri yaşlanmaya bağlı fizyolojik değişikliklerin etkisi, patolojik nedenler (eşlik eden hastalıklar ve polifarmasi), sosyolojik nedenler ve psikolojik nedenler olarak sınıflayabiliriz (1). Yetersiz beslenme ile kötü sonuç arasında yakın ilişki, örn. enfeksiyon ve basınç ülseri oranlarının artması, hastanede kalış süresinin uzaması, akut hastalıktan sonra nekahat süresinin artması ve ayrıca mortalitenin artması, yaşlı kişilerde de iyi belgelenmiştir (7)rift. Daha yakın tarihli, daha geniş bir inceleme ve meta-analiz, Langer ve ark.'nın, rutin bakıma kıyasla ONS ile basınç ülseri gelişiminde anlamlı bir azalma olduğunu gösteren sonucunu doğruladı (8). Ülger ve ark. tarafından yapılan çalışmada bakımevinde kalan yaşlıların %15,9'unun malnütrisyonu olduğu ve %53,6'sının malnütrisyon riski olduğu ve yine toplumda yaşayan yaşlıların %28'inin malnütrisyon riski altında olduğu gösterilmiştir (9). Malnütrisyonun özellikle sarkopeni ve kırılabilirliğin karmaşık etyolojisinde önemli bir katkıda bulunduğu kabul edilir. Yaşlı kişilerde, istenmeyen vücut kütlesi kaybı (altı ayda >%5 veya altı aydan sonra >%10) veya belirgin şekilde azalmış vücut kütlesi (yani BMI <20 kg/m<sup>2</sup> veya azalmış kas kütlesi) altta yatan nedenlerin açıklığa kavuşturulması gereken ciddi malnütrisyon belirtileri olarak kabul edilmelidir (10). 5 - 7 günden daha fazla oral alımın olmaması, 10 günden daha fazla süreyle önerilen beslenme miktarın < % 60'ının alınması da yetersiz beslenme olarak adlandırılır (10).

# KONUŞMA METİNLERİ



Avrupa Nütrisyon Derneği (ESPEN)'nin malnütrisyon tanı ve sınıflama rehberine göre malnütrisyonu etyolojisine göre yukarıdaki şekildeki gibi sınıflanabilir (10). Bu sınıflandırma tedavide kullanılacak ürün ve kullanım yolunu seçmede biz klinisyenlere faydalı olacaktır.

Malnütrisyonla ilgili bu aşamada aklımıza gelecek diğer önemli bir soru kimlere tarama yapılmasının faydalı olacağıdır. Düşkün durumdaki hastalar, çoklu kronik hastalığı olanlar, bakıma muhtaç olan yaşlılar, hastanede yatan veya bakım evlerinde yaşayan yaşlılar, 65 yaş üzerindeki tüm kişilerin rutin taranması ESPEN tarafından önerilmektedir (10). Taramalar Mini Nütrisyonel Değerlendirme uzun ve kısa formu, Nütrisyonel risk skoru-2002, "Malnutrition Screening Tool, Malnutrition Universal Screening Tool", "Short Nutritional Assessment Questionnaire" vb araçlarla yapılmaktadır.

Taramanın ardından malnütrisyonu saptanan ya da malnütrisyon açısından riskli saptanan hastanın bütüncül şekilde değerlendirilmesi gereklidir. Öncelikle altta yatabilecek hastalıklara yönelik medikal öyküsü detaylandırılmalı iştahsızlık, kilo kaybı, gastrointestinal semptomlar, eşlik eden hastalıklar ve ilaçlar, diyet kısıtlaması, diş ve çiğneme problemleri, sigara ve alkol kullanımı, fonksiyonellik, bilişsel durum, duyu durumu ve sosyal çevreyi de içerecek şekilde ayrıntılı olarak tıbbi öykü alınmalı ve altta yatan neden belirlenmelidir. Bununla birlikte, malnütrisyon bulguları, oral alım kayıtları, antropometrik ölçüm değerleri, laboratuvar ölçümleri, fonksiyonel değerlendirme göz önünde bulundurularak tanısının konması hasta açısından fayda sağlayacak en doğru yöntemdir (1). Tarama sonrasında tanı GLİM kriterleri aracılığıyla konulmaktadır.

# KONUŞMA METİNLERİ

## GLİM kriterleri:

FENOTİPİK KRİTERLER		ETYOLOJİK KRİTERLER		
Kilo kaybı	Düşük vücut kütle indeksi	Düşük kas kütlesi	Besin alımında azalma	İnflamasyon
Son 6 ayda %5	<70 yaş, <20kg/m <sup>2</sup>	Valide teknikler ile ölçümde kas kütlesinde azalma	>1 hafta enerji gereksiniminin <%50'sinin alınması	Akut hastalık/travma
6 aydan uzun sürede > %10	>70 yaş, <22 kg/m <sup>2</sup>		>2 hafta herhangi bir düzeyde azalma	Kronik hastalık ilişkili
	Asyallarda <70 yaş: <18.5kg/m <sup>2</sup> >70yaş: <20 kg/m <sup>2</sup>		Besin sindirimini veya emilimini bozan herhangi kronik gastrointestinal sistem hastalığı	

## GLİM kriterlerine göre malnütrisyonun evrenlenmesi:

	FENOTİPİK KRİTERLER		
	Kilo kaybı (%)	Düşük VKI (kg/m <sup>2</sup> )	Azalmış kas kütlesi
Evre-1 orta derece malnütrisyon (herhangi biri)	Son 6 ayda %5-10 veya 6 aydan uzun sürede %10-20	<70 yaş < 20kg/m <sup>2</sup> ≥70 yaş < 22kg/m <sup>2</sup>	Hafif-orta azalma
Evre-2 ciddi malnütrisyon (herhangi biri)	Son 6 ayda >%10 veya 6 aydan uzun sürede >%20	<70 yaş < 18,5kg/m <sup>2</sup> ≥70 yaş < 20kg/m <sup>2</sup>	Ciddi azalma

Hastanın tanı sonrasında hastalık durumu, vücut kitle indeksi (VKI), cinsiyeti doğrultusunda kalori ve protein ihtiyacı hesaplanır, varsa mikronütrient ihtiyacı onların takviyesi planlanır ve hastaya en uygun alım yoluyla beslenme desteği başlanır. Hangi yolun seçileceğini belirlemek adım adım ve sistematik olmalıdır (11). Enteral beslenme gastrointestinal sistem yoluyla, düzenli beslenmeyi, diyetle oral besin takviyeleri eklemeyi veya nazogastrik, nazoenteral veya perkütan tüpler yoluyla tüple beslenme aracılığıyla beslenme çeşididir (12). Diyet zenginleştirme veya ONS ile oral beslenme, hastaların büyük çoğunluğu için birincil ve ilk tercihtir (11). Oral gıda ve ONS'nin imkansız veya yetersiz olduğu durumlarda enteral tüple beslenme verilebilir. Gastrointestinal sistem, kalori ve protein gereksinimlerinin enteral beslenme ile tam olarak karşılanamayacağı kadar tehlikeye girdiğinde ya da gastrointestinal sistemin kullanılmadığı durumlarda parenteral beslenme tek başına veya enteral beslenme ile birlikte kullanılabilir (13).

Yemek desteğinin bir parçası da sosyal ortamın düzenlenmesidir. Yemek yenen ortamın iyileştirilmesinin özellikle yaşlı bireylerde nütrisyonel alımın iyileştirilmesine yardımcı olabileceği gösterilmiştir (1). Nütrisyon tedavisi sonucunda, dekübit ülserlerinde % 25 azalma, tekrar hastaneye başvuru oranının % 22-28 daha az olması, genel komplikasyonlarda % 14 azalma, hastanede kalış süresinin 2 gün daha kısalması, mortalitede azalma ve yaşam kalitesinde artış gözlenir (14).

Oral yol, midede güçlü antibakteriyel özelliklere sahip tükürük sekresyonlarını uyarabilmesi nedeniyle, oral alımı ve yutma fonksiyonları normal olan hastada öncelikli olarak ONS düşünülmelidir (15). Orofarengiyal disfajisi veya çiğneme problemi olanlarda kıvamı değiştirilmiş besinler kullanılabilir. Oral alamayan (veya yetersiz alan) hastalarda öncelikli olarak enteral nütrisyon (EN) düşünülmelidir. EN, bağırsak hormon sekresyonlarını ve kanlanmasını düzenleyerek mukozanın bütünlüğünü korur, böylece bakteriyel translokasyonu da engeller. Aynı zamanda parenteral nütrisyon (PEN) göre daha fizyolojik ve daha ekonomiktir. Kısa süreli (<4-6 hafta) EN'de nazogastrik, nazoduodenal veya nazojejunal beslenme tüpleri kullanılabilir. Oral veya enteral alımın 3 günden uzun süre mümkün olmadığı veya 1 haftadan uzun süre enerji gereksiniminin yarısından azının alınması beklenildiğinde PEN (total PEN veya tamamlayıcı PEN şeklinde) önerilmelidir. İki haftadan kısa süreli PEN tedavisinde periferik yol, 2 haftayı geçen PEN tedavisinde santral yollar kullanılmalıdır (1).

# KONUŞMA METİNLERİ

Enteral beslenme ürünleri enerji, makro ve mikro besinleri içeren endüstriyel olarak üretilmiş sıvılar veya tozlardır. Temel ihtiyaçları karşılar, bazıları ONS veya enteral tüp beslemeleri olarak kullanılmak üzere formüle edilmiş ve aromalandırılmıştır ve diğerleri sadece enteral tüp beslemeleri için tasarlanmıştır (16). Malnütrisyonun önlenmesinde ve tedavisinde anahtar rol oynar. Oral Nutrisyon Desteği Nedir? Hasta ev veya hastane yemekleri ile tüm nütrisyonel gereksinimlerini karşılayamadığında veya yetersiz kaldığında, yutma fonksiyonu güvenli ise oral nutrisyon ürünlerinin verilmesi ile yapılan tedavi şeklidir. Amacı oral besin alımı ile sağlanamayan enerji, makro ve mikro besin eksikliklerini tamamlamaktır. ONS'nin yararlı olması için yeterli tüketim şarttır. Diyetle alınan enerji ve besin ögesi gereksinimleri karşılıyorsa, vücut ağırlığı ve boy uzunluğu (çocuk) normal değerlere ulaşmışsa, VKİ normal sağlıklı aralıktaysa, hastanın tıbbi durumu iyileşmişse sonlandırılabilir ya da hastada ONS'ye bağlı yan etkiler olduğunda kullanım şekilleri değiştirilebilir özellikle Refeeding sendromunda ek müdahaleler gerekli olabilir. Bununla birlikte hasta hastaneden veya başka bir bakım merkezinden taburcu edildiğinde beslenme bakımı sona ermez. Beslenme ihtiyaçlarını karşılamaya devam eden dikkat ile denetlemek ve takip etmektir. Çünkü taburcu olurken yetersiz beslenme durumu, 30 gün içinde hastaneye yeniden yatışı öngörmektedir (17). Böylelikle maliyetli hastaneye yeniden yatışların azaltılmasına yardımcı olması, hastaların yaşam kalitesini iyileştirmesi ve hatta bazı durumlarda ölüm riskini azaltması sağlar (13, 18). İleri yaştaki cerrahi ve tıbbi hastalığı olan toplam 716 kişinin olduğu 6 çalışmanın sistematik incelemesinin sonuçları, tüm çalışmalarda ONS kullanımıyla taburculuk sonrası beslenme alımı (enerji) ve beslenme durumu (ağırlık) üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermiştir (19).

ONS'lerin kullanım alanı nütrisyonel değerlendirme sonucu malnütrisyon saptanan veya risk taşıyan hastalar, kanser hastaları, iştahsızlık gibi nedenlerle yeterli besin alamama, cerrahi sonrası nekahet dönemi, malabsorbsiyonlu hastalar, Crohn hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları, disfajisi olan hastalarda kullanılabilir. Ne zaman kullanılmalıdır? Gastrointestinal Sistem'de (GİS) herhangi bir obstrüksiyon veya yutmayla ilgili bir sorun yok ise ilk seçenektir. Malnütrisyonlu veya şiddetli katabolik hastalığı nedeniyle besin alımının azalacağı beklenen hastalara hemen başlanmalıdır. Kılavuzlarda kalça kırığı olan yaşlı hastalarda operasyon sonrasında komplikasyon riskini azaltmak ve oral alımı arttırmak için ONS önerilmektedir. Bası yarası riski olan yaşlı hastalara ve bası yarası olan malnütrisyonlu hastalara da ONS önerilmelidir (10).

Oral beslenme besinlerin fizyolojik yoldan alınmasını sağlar. Bu sayede bağırsakta lümenal içerik bulunur ve bakteriyel translokasyonu önlenir, mukozal bütünlüğü korunur ve villus atrofisini engellenir (1). Sadece bununla da kalmaz, aynı zamanda önemli psikolojik ve sosyal işlevlere sahiptir, tat ve lezzet duyusunu sağlar ve önemli bir haz ve esenlik aracıdır. Bu nedenle, beslenme müdahalelerinin, yani destekli beslenmenin, ileri morbidite ve yavaş yanıtlar nedeniyle zor, zaman alıcı ve zahmetli olduğu durumlarda da, oral beslenme seçenekleri her zaman ilk tercih olmalıdır (10).

Çok çeşitli ONS stilleri (süt, meyve suyu, yoğurt, tuzlu), formatlar (sıvı, toz, puding, önceden koyulaştırılmış), hacimler, tipler (yüksek protein, lif içeren), enerji yoğunlukları (bir ila üç kcal/ml) ve çok çeşitli ihtiyaç ve gereksinimlere uygun tatlar mevcuttur (15). ONS, enerjinin %20'sinden fazlasını proteinden sağladıklarında "yüksek protein", >1.5 kcal/ml veya gram sağladıklarında ise "yüksek enerji" olarak sınıflandırılır (10).Kliniğimizde hastaların ONS uyumunu artırmak için önerdiğimiz önemli noktalar var. Öncelikle uyumu artırabilmek için hastanın sevdiği tadlar tercih edilmelidir. Öğün aralarında ve yavaş yavaş tüketilmelidir. Ürün açılmadan önce çalkalanmalı, 3-5 dk süre beklendikten sonra içilmelidir. Ürünler açıldıktan sonra oda ısısında 6-8 saat, buzdolabında 24 saatten fazla kalmamalıdır. Alınan ürünler evin en serin yerinde oda ısısında bekletilmelidir. Ürüne ilk başladığında yavaş yavaş doz arttırılmalıdır. Takibinde de ONS kullanımına uyum düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Günlük alınan ONS dozları kayıt edilip denetlenmeli bununla birlikte normal yemek ve besin alımlarının da kayıtları yapılmalıdır. Gözlemde hasta uyumu nasıl olduğu, günlük belirlenen hedef değerde tüketip tüketemediği ve tabii yan etkiler açısından da yakından gözlenmelidir. Hastalar için en ideal ONS daha konsantre (küçük volümler gibi) olmalı, düşük doyma kapasitesine sahip olmalıdır ki böylelikle kısa dönem doyma etkisi sağlanı ve de.böylelikle öğün saatinde veya gün içinde oral alım azalmayacaktır (15). ONS'lerin en az 1-3 ay alınması ve en az 400 kcal/gün ekstra enerji ve 30 g protein sağlaması halinde daha etkili olacağı rehberler tarafından belirtilmektedir (10).



# KONUŞMA METİNLERİ

Oral/Enteral nütrisyona bağlı yan etkilerin sıklığına ilişkin kanıt sayısı azdır. Yaygın komplikasyonların ishal, metabolik anormallikler, aspirasyon, ve mekanik komplikasyonlar olduğunu düşündürmektedir.

Aspirasyona daha çok enteral beslenen hastalarda karşılaşılmakla birlikte GAG refleksinde azalma, nörolojik bozukluk, alt özefagiyal sfinkter yetersizliği olan hastalar aspirasyon riski taşımaktadırlar (15). Bunun en korkulan sonucu da pnömonidir, insidansı enteral nütrisyona için %1-4 olarak tahmin edilmektedir (1).

## Gastrointestinal Komplikasyonlar

### 1-Diyare

Oral/Enteral nütrisyona yaygın komplikasyonlarından biridir. Diyarenin en yaygın kullanılan ve en uygun tanımı; >200 gr/gün sıvı (veya >250 ml/gün) veya yumuşak dışkılama ve dışkılama sıklığının günde 3 veya daha sık olmasıdır (1). Bolus beslenme intoleransı, yüksek osmolaliteli beslenme, enteral urunun mikrobiyal kontaminasyonu gibi nedenlerle olabilir. Bu nedenlerle diyarenin beslenmenin normal bir parçası olarak görülmemesi gerekir. Öncelikle enfeksiyonun ekarte edilmesi gereklidir. Bunun için dışkı mikroskopisi ve kültürü çalışılmalı *Clostridium Difficile* toksini taraması yapılmalıdır. Antibiyotik kullanımı, antiasit ve probiyotik kullanımı da diyareye yol açabileceğinden hastanın ilaçları gözden geçirilmeli, endikasyonu yoksa kesilmelidir (15). Gereklik halinde ürün içerik değişikliğine de gidilebilir. Potansiyel neden olabilecek nedenler uzaklaştırılmaz ise, beslenme ile ilgili diyare için lif kullanımı tercih edilebilir (20).

Tüm hasta gruplarının incelemelerinde, oral beslenme takviyeleri, gıda alımını çok az baskılayarak, toplam besin alımını sürekli olarak iyileştirdi (6). Oral besin takviyeleri ile diyet tavsiyelerini karşılaştıran tek sistematik inceleme, oral besin takviyeleri ile daha fazla alım ve kilo artışı gösterdi (6).

### 2-Bulantı ve Kusma

Bulantı kusmalar bu hastalarda görülmektedir. Özellikle aspirasyon pnömonisi açısından risk oluşturmaktadır. Diyabet, vagotomi gibi gastrik boşalmayı geciktiren nedenler ya da travma, spinal kord hasarı gibi akut hastalıklar altta yatabilir (15). Önlemede ürünün açılmadan önce çalkalanmalı, 3-5 dk süre beklendikten sonra içilmesi, önlem ve tedavide ilaçların gözden geçirilmesi; infüzyon hızının azaltılması, prokinetiklerin (metoklopropamid veya eritromisin gibi) verilmesi, yeterli sıvı, lifli gıda veya laksatif kullanılarak düzenli bağırsak alışkanlığı kazandırılması, ilaç verirken beslenmenin durdurulması ve aynı anda verilmemesi düşünülebilir.

### 3-Konstipasyon

Konstipasyon yan etkisi olduğunda hastalar altta yatan nedenler açısından değerlendirilmelidir. Hipotiroidi, kalsiyum yüksekliği vb altta yatan nedenler dışlandıktan sonra kullanılmaya başlanan ürünle, hidrasyon yetersizliği veya diyetsel lifin eksikliğinden kaynaklandığı düşünülebilir. Kabızlığa yatkınlığı inaktivite, bağırsak motilitesindeki azalma nedeniyle yaşlı hastalarda daha sık görmekteyiz. Yeterli hidrasyon ve çözünmeyen lif içeren formüllerin kullanımı genellikle problemi cozer. Problem devam ederse gaita yumuşatıcı veya bağırsak stimülanlarının kullanımını tedavi seçenekleri arasında düşünülebilir (15).

## Metabolik Komplikasyonlar

Önemli ölçüde yetersiz beslenmiş hastalarda, oral, enteral veya parenteral nütrisyona takviyesinin ilk aşaması, sakatlayıcı veya ölümcül tıbbi komplikasyonları hızlandırabilen elektrolit ve sıvı kaymalarına neden olur (21). Re-feeding sendromu (RFS) olarak adlandırılan bu durumun yanı sıra hastalarda hiperglisemi, dehidratasyon, hipernatremi vb metabolik komplikasyonlar da görülebilir.

### Refeeding Sendromu

Malnütrisyona olan hastalara oral, enteral veya parenteral beslenme, özellikle karbonhidrat içeriği yüksek, verildiğinde sıvı ve elektrolitlerdeki hızlı değişikliklerden kaynaklanan ölümlerle sonuçlanabilecek kadar ciddi sonuçlarla karşı karşıya kalınabilecek bir sendromdur (21). İnsidansı popülasyona göre değişmekle birlikte %15-30 arasında bildirilmiştir (yaşlı hastalarda %14, kanser hastalarında %25, anoreksiya nervosada %28 vb.) (1). Özellikle enteral ve parenteral beslenen hastalarda olmak üzere tüm klinik beslenme tiplerinde olabilir (10). ASPEN uzlaşma kılavuzunda refeeding sendromu için belirtilen tanı kriteri;

# KONUŞMA METİNLERİ

- Serum potasyum, fosfor ve magnezyumda %10- 20 azalma (hafif RFS), %20-30 azalma (orta RFS) veya >%30 azalma ve/veya bunların herhangi birindeki azalmadan ve/veya tiyamin eksikliğinden kaynaklı organ disfonksiyonu (ciddi RFS)
- Bu durumların enerji başlanmasından sonraki 5 gün içinde gelişmesidir (21).

RFS açısından risk faktörlerine baktığımız zaman uzun süreli malnütrisyon, kontrolsüz diyabet, böbrek yetmezliği, kanser tedavisi öncesi ve tedavi dönemi, alkol kullanımı, anoreksiya nervoza, kısa bağırsak sendromu, bariatrik cerrahi, inflamatuvar barsak hastalığı ve kronik infeksiyonlar risk faktörleri vb faktörleri görüyoruz (15, 21)

Metabolizma katabolik durumdan anabolik duruma geçtiğinde elektrolitler intrasellüler alana geçmekte, tiyamin kullanımı artmakta, su ve tuz retansiyonu gelişmektedir. Potasyum, magnezyum ve fosfat seviyelerinde azalma anabolik sürecin belirteçleridir (15).

RFS iyi bilinmediğinden ve semptomlar son derece heterojen olabildiğinden, özellikle ciddi hastalık ve çoklu morbidite zemininde bu komplikasyon yeterince tanınmamaktadır (22). ONS kullanımında az görülmeyle birlikte, tüm hastalar hasta beslenme tedavisine başlamadan önce refeeding sendromu açısından risk değerlendirmesinden geçmelidir. Yüksek risk altındaki hastalar için tedavisi sırasında RFS oluşumu sürekli olarak değerlendirilmeli ve gerekirse uygun adımlar atılmalıdır (23)

Normal ve yeterli beslenme durumlarında, metabolik ürünler günlük olarak alınır, tokluk, emilim ve açlık durumlarında vücut döngüleri mevcuttur. Malnütrisyon olduğunda açlık derinleştikçe, enerji depoları, vitaminler ve hücre içi elektrolitler tükenir. Elektrolitlerin tükenmesi, ishal, bağırsak içeriğinin kaybı (örn., fistül, kusma, mide drenajı) veya ek kayıplara neden olan diüretik kullanımı gibi durumlarda daha da şiddetlenir (21). Bağırsak mukozasının atrofisi ve pankreatik fonksiyonların bozukluğu oral ve enteral yeniden beslenmeyi takiben ciddi diyareye neden olarak daha fazla elektrolit ve mineral imbalansına neden olabilir. Ciddi ve uzamış malnütrisyonunda elektrolit anormallikleri olduğu kadar sinus bradikardisi ve QT intervalinde uzamaya neden olabilen miyozit hasarı sonucu kardiyak atrofi de olabilir. Bu değişiklikler neticesinde hipofosfatem ve hipokalemiyeden hasarlanmış kalp çok daha fazla etkilenebilir ve ölümcül sonuçlar meydana gelebilir (1).

RFS tedavisinin en önemli basamağı risk altında olan hastaları belirleme ve de ilk başta konservatif kalori almalarını sağlamaktır (21). Buradaki riskin oral, enteral ya da parenteral beslenme yolundan bağımsız olduğu unutulmamalıdır (1). RFS'na yatkınlık yatacapından dolayı beslenme öncesinde potasyum, fosfor ve magnezyum gibi elektrolit eksikliği varsa mutlaka düzeltilmelidir. Pratik olarak P<2 ise düzeltilmeden beslenme başlanmaması önerilir ve de beslenme başladıktan sonra da düzenli olarak elektrolitler izlenmeli, gerektiğinde takviye edilmelidir. Tiyamin 100 mg/gün 5-7 gün boyunca tedavi öncesinde verilmesi fayda sağlar. Sıvı ve protein kısıtlaması rutin olarak önerilmez. Hasta ek hastalıkları açısından değerlendirilmeli ve kısıtlama açısından hastaya göre karar verilmelidir (15).

## Kaynaklar:

1. Uçar Y, Halil MG. Malnütrisyon. GERİATRİ, Yaşlı Sağlığı ve Hastalıkları. Ülger Z, Erdiçler ÜD, Karan MA ed. 2021 birinci baskı. Ankara: Hipokrat Yayın Evi. 805-22 p.
2. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. Clin Nutr. 2003;22(3):235-9.
3. Elia M, Normand C, Laviano A, Norman K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of using standard oral nutritional supplements in community and care home settings. Clin Nutr. 2016;35(1):125-37.
4. Naber TH, Schermer T, de Bree A, Nusteling K, Eggink L, Kruijmel JW, et al. Prevalence of malnutrition in non-surgical hospitalized patients and its association with disease complications. Am J Clin Nutr. 1997;66(5):1232-9.
5. Balci C, Bolayir B, Eşme M, Arik G, Kuyumcu ME, Yeşil Y, et al. Comparison of the Efficacy of the Global Leadership Initiative on Malnutrition Criteria, Subjective Global Assessment, and Nutrition Risk Screening 2002 in Diagnosing Malnutrition and Predicting 5-Year Mortality in Patients Hospitalized for Acute Illnesses. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020.

# KONUŞMA METİNLERİ

6. Stratton RJ, Elia M. A review of reviews: A new look at the evidence for oral nutritional supplements in clinical practice. *Clinical Nutrition Supplements*. 2007;2(1):5-23.
7. Agarwal E, Miller M, Yaxley A, Isenring E. Malnutrition in the elderly: a narrative review. *Maturitas*. 2013;76(4):296-302.
8. Stratton RJ, Ek AC, Engfer M, Moore Z, Rigby P, Wolfe R, et al. Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2005;4(3):422-50.
9. Ulger Z, Halil M, Cankurtaran M, Yavuz BB, Yesil Y, Kuyumcu ME, et al. Malnutrition in Turkish nursing homes: a correlate of short term mortality. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(4):305-9.
10. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2019;38(1):10-47.
11. Hamilton C, Boyce VJ. Addressing malnutrition in hospitalized adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(6):808-15.
12. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. *Clinical Nutrition*. 2006;25(2):180-6.
13. Correia MI, Hegazi RA, Higashiguchi T, Michel JP, Reddy BR, Tappenden KA, et al. Evidence-based recommendations for addressing malnutrition in health care: an updated strategy from the feedM.E. Global Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(8):544-50.
14. C N. Patient safety and nutrition: is there a connection? *S Afr J Clin Nutr* 2014;27(3):102-105. 2014(Vol. 27 No. 3 (2014)).
15. Klinik Nütrisyonun Temelleri. Demirağ K, çeviri ed. 2021 beşinci baskı, Mart. Ankara: BAYT Yayın Evi.
16. Hegazi RA, Wischmeyer PE. Clinical review: Optimizing enteral nutrition for critically ill patients--a simple data-driven formula. *Crit Care*. 2011;15(6):234.
17. Friedmann JM, Jensen GL, Smiciklas-Wright H, McCamish MA. Predicting early nonelective hospital readmission in nutritionally compromised older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1997;65(6):1714-20.
18. Milne AC, Potter J, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(3):Cd003288.
19. Beck AM, Holst M, Rasmussen HH. Oral nutritional support of older (65 years+) medical and surgical patients after discharge from hospital: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rehabil*. 2013;27(1):19-27.
20. Rushdi TA, Pichard C, Khater YH. Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients on enteral nutrition: a prospective randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2004;23(6):1344-52.
21. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(2):178-95.
22. Skowrońska A, Sójta K, Strzelecki D. Refeeding syndrome as treatment complication of anorexia nervosa. *Psychiatr Pol*. 2019;53(5):1113-23.
23. Friedli N, Odermatt J, Reber E, Schuetz P, Stanga Z. Refeeding syndrome: update and clinical advice for prevention, diagnosis and treatment. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(2):136-40.

# KONUŞMA METİNLERİ

## METABOLİK SENDROM HASTASINA YAKLAŞIM

### CEREN GÜR

BAĞCILAR EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Kalp ve damar hastalıklarının gelişiminde büyük rol alan ve ortak bir etyopatogenezi paylaştıkları düşünülen çeşitli risk faktörlerinin birarada bulunması metabolik sendrom olarak adlandırılmaktadır. Metabolik sendrom, aterosklerotik hastalıklar ve tip 2 diyabetin en önemli ve en sık görülen nedenleri arasında yer alan ölümcül bir endokrinopatidir. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmekle birlikte küresel bir artış göstermekte ve birçok ülkede erişkin popülasyonun %20 ile %30'unu etkileyen bir pandemi olarak değerlendirilmektedir.

Metabolik sendromun temel bileşenleri; abdominal obezite, insülin direnci, artmış kan basıncı ve lipid bozukluklarıdır. Yakın zamanda bu bileşenlerde düşük dereceli inflamasyonun etkili olduğu gösterilmiştir. İnsülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır.

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)

Aşağıdakilerden en az biri:

- Diabetes mellitus veya
- Bozulmuş glukoz toleransı veya
- İnsülin direnci ve
- Aşağıdakilerden en az ikisi:
  - Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
  - Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl) • Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m<sup>2</sup> veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm) (Ülkemizde en çok kabul gören erkeklerde >94- kadınlarda >84)

Bu kriterlerden herhangi üçünün bir kişide bulunması metabolik sendrom olarak kabul edilir. Uluslar arası diyabet federasyonunun tanımlamasında ise bu 3 kriterden birinin muhakkak abdominal obezite olması şartı vardır.

Tanı kriterleri arasında yer almamakla birlikte, proinflamatuvar ve protrombotik durum da metabolik sendrom başlığı altına alınmıştır. C-reaktif protein düzeyleri, abdominal obezite, trigliserid yüksekliği, HDL-düşüklüğü ve kan glukozu gibi metabolik sendrom bileşenleriyle korelasyon gösterir. Metabolik sendromlu vakalarda, CRP düzeyleri arttıkça kardiyovasküler risk artar. Bu akut faz cevabının, zeminde varolan bir subklinik inflamasyonu yansıttığı ve bu sürecin progresif olarak diyabet ve ateroskleroz gelişiminden, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir.

#### Tedavi yaklaşımları:

Metabolik sendrom tedavi hedefleri; insülin direncine neden olan risk faktörlerinin yaşam şekli değişiklikleri ile kontrol altına alınması ve gerekli koşullarda klinik hedeflere ulaşmak amacıyla ilaç tedavisinin başlanmasıdır. Yaşam tarzı değişikliği dışında, metabolik sendromu tedavi edebilecek tek bir ajan söz konusu değildir. En uygun tedavi yöntemi, kilo kaybının temini ve düzenli egzersiz için yaşam şekli değişikliğinin sağlanması, sağlıklı beslenme ve sigaranın kesilmesidir.

#### 1. Yaşam tarzı değişiklikleri :

Genetik özelliklerle birlikte çevresel faktörlerin de etkisi ile ortaya çıkan bir hastalık olan metabolik sendrom-

# KONUŞMA METİNLERİ

da amaç diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişiminin önlenmesidir. Bu yolda primer yaklaşım, yaşam tarzı düzenlenmesi olmalıdır. Uygun bir beslenme ve egzersiz programı ile sağlanan kilo kaybı, metabolik sendromda gözlenen tüm bozuklukları düzeltebilecek yönde etki sağlar. Bu yaklaşımla, genel ve kardiyovasküler mortalitenin azaltılabileceği gösterilmiştir. Yaşam tarzı değişiklikleri anlatılırken sigara ve alkolden uzak durma konusu önemle vurgulanmalıdır.

6-12 aylık sürede toplam vücut ağırlığında %7-10'luk bir düşüş sağlayacak ve bunu idame ettirecek bir yaşam tarzı düzenlenmelidir. Kilo alımının engellenmesi için düzenli olarak hergün 45-60 dakika fizik aktivite yapılmalıdır. Kardiyovasküler risk azalması için ise günde 10000 adım atılması önerilmektedir. Uygun bir egzersiz programıyla enerji tüketimi kademeli olarak artırılarak insülin duyarlılığı artırılır, böylece hem kardiyovasküler olay riski hem de metabolik sendrom gelişimi azaltılabilir.

Metabolik sendromlu kişiler için genel olarak; doymuş yağlar ve kolesterolden kısıtlı, kompleks karbonhidratlardan zengin, bol meyve ve sebze tüketimini ve hipertansiyonu olanlarda tuz kısıtlamasını içeren diyet modelleri önerilmektedir. Total kalorinin % 10'undan azı poliansatüre, % 20'sinden azı ise monoansatüre yağlardan oluşmalıdır. Karbonhidratlar total kalorinin %50-60'ını, proteinler ise %15'ini oluşturmalıdır. Diyet 20-30 gram kadar lif içermelidir. Akdeniz diyeti bu yolda en sık kullanılan en etkin seçeneklerden biridir. Aynı zamanda koroner arter hastalığı ve hipertansiyon risklerini de azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

## 2. Farmakolojik tedavi :

Yaşam tarzı değişikliği ile ilk 3-6 ayda %5-10 kilo kaybı sağlanamazsa sibutramin ve/ veya orlistat kullanılabilir. • Morbid obez olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir. İnsülin direncini azaltıcı etkisi olan metformin klinik kullanım için uygun olabilir. DPP çalışmasında insülin direnci olan bireylerde yaşam tarzı değişiklikleri ile %58 oranında azaldığı görülen tip 2 diyabet riskinin, metformin kullanımı ile %31 oranda azaldığı belirtilmiştir. Anti-hiperglisemik etkilerine ek olarak iştahı azalttığı için kilo kaybı sağlar. Serum lipidleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Değişik dokularda kanser gelişimini azaltmaktadır. Bu açıdan bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu olan bireylerde metformin önerilebilir.

Metabolik sendromlu bireylerde lipid düzeyleri yıllık ölçülmelidir. LDL kolesterolün 100 mg/dL'den düşük, HDL kolesterolün 40 mg/dL'den yüksek, trigliserid seviyesinin 150 mg/ dL'den düşük olması idealdir. Metabolik sendrom olan kişilerde yüksek KAH riski nedeniyle LDL-kolesterolün 100 mg/dL altında tutulması için diyet ve ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Bu amaçla en çok statinler ve özellikle trigliserit yüksekliği ve HDL düşüklüğü olan bireylerde fibratlar kullanılmaktadır.

Tansiyon hedefi diyabetik hastalarda 130/80 mm-Hg altındaki değerlerdir. ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri insülin sensitivitesini artırdıkları ve Tip 2 DM gelişimini önlediklerinin yanısıra kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri nedeniyle metabolik sendromda kullanılırlar. Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-blokerler metabolik sendromun diğer bileşenleri üzerinde olumsuz etki göstermeden hipertansiyonu kontrol ederler. Tiazid diüretiklerin dislipidemik ve hiperglisemik yan etkileri, beta-blokerlerin ise kilo alımına neden olmaları ve HDL düşüklüğüne yol açmaları tedavide göz önünde bulundurulmalıdır. ACE inhibitörleri ve Anjiyotensin reseptör blokerlerinin özellikle diyabetik hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite ve komplikasyonlarda risk azalması sağladıkları bir çok çalışma ile gösterilmiştir.

Metabolik sendromlu, Aşikar tip 2 diyabetli ve koroner arter hastalığı olan kişilerde antitrombotik tedavi endikasyonu bulunmaktadır. Aterotrombotik komplikasyonları önlemek amacı ile düşük doz (75-100) aspirin kullanımı önerilir.

## KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004;27:S5-S10.
2. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N, Karsidag

# KONUŞMA METİNLERİ

- K, Kalaca S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25:1551-6.
3. Das UN. Minireview: Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med* 227: 989-997, 2002.
  4. Earl S. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 27(10):2444-2449, 2004
  5. Gregg EW, Cauley JA, Stone K, Thompson TJ, Bauer DC, Cummings SR, et al., for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *JAMA*;289:2379-86, 2003
  6. Grundy SM et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* Jul 13; 110:227-39, 2004
  7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403
  8. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(6):295-300

# KONUŞMA METİNLERİ

## OBEZİTE TEDAVİSİNDE GÖZDEN KAÇAN NOKTALAR

ÇETİN ALTUNAL

NİŞANTAŞI ÜNİVERSİTESİ

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından risk oluşturan anormal ve aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (1). Fakat bu sınıflama vücut yağ yüzdesi, yağın vücutta dağılımı konusunda bilgi vermemektedir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalık riski, tip 2 diyabet riski açısından bel çevresi ve bel-kalça oranı gibi antropometrik ölçümler sık kullanılmaktadır (2).

Obezite için standart bir tarama aracı, vücut kitle indeksinin (BMI) ölçümüdür. BMI, kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanır (3).

Obezite BMI'ye göre sınıflandırılabilir:

- Düşük ağırlık: 18,5 kg/m<sup>2</sup>'den az
- Normal aralık: 18,5 kg/m<sup>2</sup> ila 24,9 kg/m<sup>2</sup>
- Fazla kilo: 25 kg/m<sup>2</sup> ila 29,9 kg/m<sup>2</sup>
- Obez, Sınıf I: 30 kg/m<sup>2</sup> ila 34,9 kg/m<sup>2</sup>
- Obez, Sınıf II: 35 kg/m<sup>2</sup> ila 39,9 kg/m<sup>2</sup>
- Obez, Sınıf III: 40 kg/m<sup>2</sup>'den fazla

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun son konsensüsüne göre, santral obezite, Avrupa'dan erkekler için 94 cm ve hamile olmayan kadınlar için  $\geq 80$  cm bel çevresi olarak tanımlandı. Bu değerler karın içi yağlanma oranı hakkında bilgi verir. Bu yağlanma artışı da metabolik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk artışı ile ilişkilidir.

Toplum	Bel çevresi (cm)	
	Erkek	Kadın
ABD	$\geq 102$	$\geq 88$
Türkiye	$\geq 100$ (96*)	$\geq 90$
Avrupa	$\geq 94$	$\geq 80$
Güney Asya ve Çin	$\geq 90$	$\geq 80$
Japonya	$\geq 85$	$\geq 90$
Orta ve Güney Amerika	Topluma özgü değerler yoksa Güney Asya verileri uygun	
Afrika	Topluma özgü değerler yoksa Avrupa verileri uygun	

\*TURDEP verisi

\*TEMED Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019

Kilo fazlalığı ve obezite tanısı için ülkemizde kullanılması önerilen bel çevresi değerleri Kadınlar: Fazla Kilolu >80 cm Obez >90 cm Erkekler: Fazla Kilolu >90 cm Obez >100 cm (4).

Obezite karmaşık bir hastalıktır ve multifaktöriyel etiyolojiye sahiptir. Önlenemez ölümlerin sigaradan sonra ikinci en sık nedenidir. Obezite çok yönlü tedavi stratejilerine ihtiyaç duyar ve yaşam boyu tedavi gerektirebilir. %5 ila %10'luk bir kilo kaybı, bir bireyin ve bir bütün olarak ülkenin sağlığını, yaşam kalitesini ve ekonomik yükünü önemli ölçüde iyileştirebilir (5,6).

# KONUŞMA METİNLERİ

Obezite tüm dünyada prevalansı giderek artan bir hastalıktır (7). Obezite, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yüzyılın salgınıdır. Dünya çapında obezite 1975'ten 2016'ya yaklaşık üç kat arttı (8). 2010 yılında obezite nedeniyle 3,4 milyon kişinin öldüğü tahmin edilmektedir (9).

Obezite karmaşık ve çok faktörlü bir sağlık sorunudur. En basit haliyle, kronik bir enerji dengesizliğinden kaynaklanır.

Obezite, sayısız genetik, kültürel ve toplumsal faktörün neden olduğu çok faktörlü bir hastalıktır. Çeşitli genetik çalışmalar, obezite ve kilo alımı ile tanımlanan çok sayıda gen ile obezitenin son derece kalıtsal olduğunu göstermiştir. Obezitenin diğer nedenleri arasında fiziksel aktivitenin azalması, uykusuzluk, endokrin bozuklukları, ilaçlar, aşırı karbonhidratların ve yüksek şekerli gıdaların erişilebilirliği ve tüketimi ve enerji metabolizmasının azalması sayılabilir.

Obezite, birden fazla komorbid ve kronik tıbbi duruma neden olur ve hekimler obezite yönetiminde çok yönlü bir yaklaşıma sahip olmalıdır. Uygulayıcılar tedaviyi bireyselleştirmeli, altta yatan ikincil obezite nedenlerini tedavi etmeli ve ilişkili komorbid durumları yönetmeye veya kontrol etmeye odaklanmalıdır. Yönetim, diyet değişikliği, davranış müdahaleleri, ilaçlar ve gerekirse cerrahi müdahaleyi içermelidir (10).

Anahtar, hastayı yaşam tarzındaki değişikliklerin önemi konusunda eğitmektir. Obez hastalara bakan tüm klinisyenler, hastaları bozuklukların zararları konusunda eğitmekle yükümlüdür. Hasta hareketsiz kalırsa hiçbir müdahale işe yaramaz. Ameliyattan sonra bile kilo alımını önlemek için bir tür egzersiz programı gereklidir. Şimdiye kadar obeziteyi tersine çevirecek sihirli bir kurşun yok - tüm tedavilerin başarısızlık oranları yüksek ve bazılarının cerrahi gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonları da var. Fast food endüstrisi, okullar, fizyoterapistler, diyetisyenler, klinisyenler ve halk sağlığı yetkilileri arasında daha iyi ve daha güvenli beslenme alışkanlıkları oluşturmak için önemli bir işbirliğine ihtiyaç vardır.

Tek başına yaşam tarzı değişiklikleri, obez insanların kilo alımını tersine çevirmesine yardımcı olabilir, ancak sorun çoğu insanın egzersiz yapmaya motive olmamasıdır (11,12).

## **Obezite Tedavisinin Ameliyatsız Bileşenleri**

- Beslenme ve Diyet
- Fiziksel Aktivite
- Psikolojik Destek
- Farmakolojik Tedavi

### **a. Beslenme Ve Diyet**

Kilo kaybı, net bir kilokalori açığı (enerji birimleri) ile sağlanabilir. Yetişkin vücut ağırlığının kilogramı başına tahmini enerji harcaması yaklaşık 22 kcal'dir (13).

Enerji açığı oluşturulacak şekilde beslenme programı hazırlanırken; sürdürülebilir, sağlıklı ve günlük metabolik ihtiyaçları karşılayacak bir program olmalıdır.

Gözden kaçan kısım kişilerin sihirli yiyecek beklentilerinin oldukça yüksek olmasıdır. Ayrıca sürdürülemez programlarla ilerlemek, besin öge dengesine dikkat etmemek, kişide bu değişiklik alışkanlık haline gelene kadar sıkı takip etmemektir. Unutulmamalıdır ki bu kişilerin çoğu o beslenme programına uymadığı halde uyduğunu söyleyecektir.

### **b. Fiziksel Aktivite:**

Sayırsız çevresel, davranışsal, fizyolojik ve genetik faktör insan obezitesinin gelişimine katkıda bulunur. Ancak, bu koşullara yol açan ortak temel özellik, pozitif bir enerji dengesidir. Predispozan faktörler ve genel olarak düşük



# KONUŞMA METİNLERİ

enerji harcaması ile birlikte çevresel maruziyetlere karşı zayıflatılmış metabolik tepkiler bu pozitif enerji dengesine katkıda bulunabilir. Egzersiz obezitenin önlenmesinde en etkili olmasına rağmen (14,15) aynı zamanda kilo vermeye ve uzun vadede kilo korumaya da katkıda bulunabilir. Çok sayıda müdahale çalışması, çeşitli mod ve yoğunluklarda egzersiz eğitiminin vücut ağırlığının ve adipozitenin azaltılmasındaki rolünü değerlendirmiştir. Fiziksel aktiviteyi artırmanın sağlıklı vücut ağırlığının elde edilmesi ve korunmasına yönelik yerleşik faydaları hakkında çok az şüphe vardır. yaşam süresi boyunca. Ayrıca, egzersizin kendisi kilo kaybından bağımsız olarak metabolik, solunum ve kardiyovasküler fonksiyonları iyileştirdiği için obezite ile ilişkili kronik durumlar için yüksek risk altındaki obezitesi olan kişiler için özel bir öneme sahiptir (16).

Tek başına diyet yoluyla önemli miktarda vücut ağırlığını kaybetmeyi başaran kişiler, çoğu zaman bu kiloyu hızla geri kazanırlar. Egzersiz, ilaç ve hatta ameliyatla indüklenen kilo kaybını takiben kilo alımı sıklıkla görülür, bu da negatif enerji dengesine adaptasyonların obezite salgınına katkıda bulunduğunu gösterir. Laboratuvar bulguları, obezitenin ardından vücut ağırlığının *yeniden kazanılmasını önlemek için* gerekli olan günlük enerji harcaması düzeyinin de günümüz yaşam tarzına göre oldukça yüksek olduğunu bildirmektedir (17).

Egzersiz yapılmadan yapılan kalori kısıtlaması, yağ dokusu ile birlikte yağsız kütle kaybına neden olabilir, böylece metabolik hızda bir düşüşe neden olur ve yeniden kilo alımı için zemin hazırlar. Kalori kısıtlaması olmaksızın sağlıklı bir kilo kaybı sağlamak için gerekli olan günlük egzersiz miktarı, obezitesi olan kişilerde zamanla mümkün olmayabilir ve bu da tekrarlama ile sonuçlanabilir. Çoğu araştırma, kalori kısıtlaması ile birlikte yapılan egzersizin, bir kilo verme programının neden olduğu net kalori açığını arttırdığı ve hem yağsız hem de toplam vücut kütlesi kaybını belirgin şekilde azalttığı sonucunu desteklemektedir. Son olarak, dinamik kilo kaybı döneminde olduğu gibi, kalori kısıtlamasını egzersizle birleştirenler, diyet veya tek başına egzersize güvenenlere kıyasla, bu kilo kaybını zaman içinde korumada daha başarılıdır (18).

Sağlık hedefi	Önerilen haftalık fizik aktivite süresi
Sağlıklı yaşam, sağlığı sürdürme ve iyileştirme	150 dakika
Sağlıklı bireylerin kilo almasını önleme	150-250 dakika
Klinik olarak anlamlı kilo kaybı (%5'den fazla)	225-420 dakika
Zayıfladıktan sonra kilo koruma	200-300 dakika

\*Orta yoğunlukta fizik aktivite için önerilen zaman verilmiştir.

\**TEMED Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019*

## c. c) Psikolojik Destek

Bireylerin beslenme bozuklukları psikolojik ya da psikiyatrik sorunlardan kaynaklanabilir. Bunun muayenesi, tespiti ve tedavi için bireylere yol gösterilmesi kilo vermeyi kolaylaştırabilir. Uygun psikolojik destek ve bazen antidepresan tedavi gerekebilir.

Obezite psikolojik değişkenlerle ilişkili olduğundan, klinik psikolojik müdahaleler ve psikoterapiler, hastaları yaşam tarzı değişikliğine dahil etmek ve multidisipliner ekiplerin yardımıyla kilo vermeye motive etmek için kilit unsurlardır. Eski ve yeni bilişsel davranış teknikleri, diğer tıbbi protokoller ve rehabilitasyon prosedürleri arasında başarılı stratejilerdir. Klinik ve sağlık psikolojisi, hastaların sürdürülebilir ve başarılı kilo verme programlarına uzun vadeli katılım sağlamalarına yardımcı olabilir (15).

Bilişsel davranışçı terapinin (BDT), aşırı kilolu bireyler arasında obezite için en çok tercih edilen müdahale olduğu gösterilmiştir (16). Psikolojik becerilerin geliştirilmesine, uyarıcı kontrolünün sağlanmasına ve tüketilen gıda miktarının azaltılmasına yardımcı olabileceğinden, hastalar BDT'den büyük ölçüde yararlanır. Yemeğin tadına bakmak için zaman ayırma, yavaş çiğneme ve yemeğin tadıyla ilişkili zevkinin daha fazla farkına varma gibi davranış değiştirme stratejilerini öğrenmek de kilo vermeye yardımcı olabilir(17)

# KONUŞMA METİNLERİ

## TEMD ÖNERİLERİ

- Obezite tedavisinin en önemli ayaklarından birisi de obeziteye neden olan davranış ve tutumların değiştirilmesidir.
- Bu amaçla klinisyenin hastaya gerçekçi bir vücut ağırlığı hedefi belirleme, kendi kendisini izleme, dürtülerini kontrol etme, gereksiz yeme davranışının başka davranışlarla değiştirme noktalarında beceri kazandıracak yönde hareket etmesi önemlidir.
- Tüm bunlar yapılırken pozitif ve motive edici bir tutum takınılması tedavi başarısını artırır.

### d. Farmakoterapi

Farmakolojik destekler, kapsamlı bir obezite tedavisinin parçası olarak düşünülebilir. Bu tedaviler diyetle uyumu kolaylaştırabilir. Lorcaserin, Orlistat, Phentermin/Topiramate, Bupropion/Naltrexone ve Liraglutide bu kapsamda kullanılan ilaçlardır.

GLP-1 reseptör agonisti liraglutid ve lipaz inhibitörü olan Orlistat, Türkiye’de obezite tedavisi için onaylanmış ilaçlardır. Diğer farmakolojik tedavilerin Türkiye’de obezite tedavisi için onayı bulunmamaktadır.

Dünya çapında obeziteyi kontrol altına almak için bariatrik cerrahiye göre daha az yan etki ve hastanede yatış gerektiren, farmakoterapi ve yaşam tarzı değişikliklerine göre daha etkili veya birlikte kullanılacak maliyet etkin bir yöntem ihtiyacı vardır (18). Mevcut kılavuzlar, aşırı kilo ile mücadele için birinci basamak tedavi olarak yaşam tarzı ve diyet planlamasını önermektedir (19). Başarısız olursa, bariatrik cerrahi sınıf III obez hastalarda (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) ve obezite ile ilişkili komorbiditesi olan hastalarda sınıf II (BMI 35-40 kg/m<sup>2</sup>) altın standart tedavidir (20). Şu anda Sınıf I (BMI 30-35 kg/m<sup>2</sup>) ve sağlıklı Sınıf II obezler için bariatrik cerrahi dünyada bir fikir birliği değildir. Ancak bu tür hastalar endoskopik tedaviler gibi minimal invaziv tedavilerden fayda görebilirler (21).

Mevcut kılavuzlar öncelikli olarak yaşam tarzı ve diyet değişiklikleri önerdiğinden, bu aşamada ameliyat öncesi nihai çıkış olarak görülebilecek desteğe ihtiyacımız olduğu ve diyetle uyumu kolaylaştırdığımız anlamına gelir.

### Obezite Tedavisinde Cerrahi Olmayan Teknikler

#### Mide Balonu

1985 yılından beri mide balonu obezite tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 1985 yılından günümüze çeşitli firmalar mide de çeşitli kalış süreçlerine sahip çeşitli balonlar üretmiştir. 6 aylık, 1 yıllık, ayarlanabilir ve yutulabilir gibi mide balonu çeşitleri vardır.

#### Mide Botoksu

Botulinum Toksini Tip A (BTA)’nın mide duvarına enjeksiyonu, obezite için yeni geliştirilmiş bir endoskopik tedavidir. BTA, enjeksiyon bölgesinde geçici bir felce neden olarak mide boşalmasını potansiyel olarak geciktirebilir ve doygunluğu artırabilir. Toksin, kolinerjik nöromusküler sonlanmalarda asetilkolin salınımını bloke eder (22). Etkisi 3-6 ayda yavaş yavaş kaybolur ve kalıcı hasara yol açmaz (23). Bu konuda etkili ve etkisiz olduğunu belirten birçok çalışma vardır.

# KONUŞMA METİNLERİ

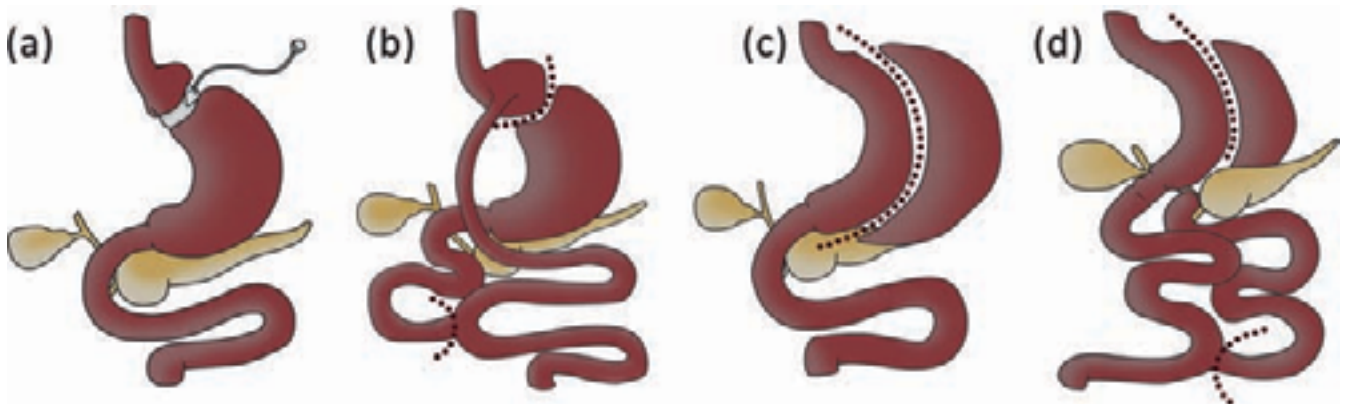
Study	Population	Intervention	AWL/Follow-up	BMI Reduction/Follow-up
Topuzian M. (2013)	BMI higher than 30, n = 60, no diet	100Ul BTA antrum and body, n = 15; 20 injections	0.4 ± 3.1 kg/4 months	-
		300Ul BTA antrum and body, n = 15; 20 injections	2.3 ± 3.4 kg/4 months	-
		500Ul BTA antrum and body, n = 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	200Ul 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	200Ul 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	133Ul BTA antrum, n = 6, 8 injections	7.4 kg/1 month	2.5 kg/m <sup>2</sup> /1 month
		200Ul 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

Şu anda, BTA tedavisi dünya çapında etkinliğinin belirsizliğine rağmen uygulanmaktadır. Endoskopik teknikler birçok farklı şekilde kilo kaybına neden olabilir. Bazı yöntemler gıda alımını, sindirimi ve emilimini değiştirerek kilo kaybına neden olur. Diğer yöntemler mide boşalmasını ve bağırsak hormonlarının, özellikle kolesistokinin salınımını modüle eder (24). Tüm bu yöntemler tokluğu etkiler, iştahı azaltır ve kilo kaybını artırır (25, 26). Ancak BTA tedavisinin en çekici özelliği teknik, doz veya enjeksiyon yerinden bağımsız olarak ciddi yan etkilerin ve prosedürel komplikasyonların olmamasıdır (27, 28).

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), etkinlik riskine dayalı olarak bariatrik cihazlar için etkinlik hedefleri belirler. Risk ne kadar yüksekse, fayda da o kadar yüksek olur. BTA tedavisi Seviye 1 risk olarak sınıflandırılır. Bu, ciddi olumsuz olayların beklenmediği anlamına gelir. FDA, Seviye 1 risk cihazlarının toplam vücut ağırlığı kaybının (TBWL) %5'ini kaybetmesinin yanı sıra diyet ve egzersiz kontrolüne istatistiksel üstünlük sağlamayı beklemektedir (29).

## Obezite Tedavisinde Cerrahi Tedaviler

Bariatrik cerrahi, diğer tüm müdahaleler başarısız olduğunda tercih edilen tedavidir. Uygulanan bariatrik cerrahinin türü ne olursa olsun, kilo kaybı ve ilişkili komorbiditeler üzerindeki etkileri, cerrahi olmayan müdahalelerle kıyaslandığında daha üstündür (30).



**Bariatric surgeries schematic.** (a) Adjustable gastric banding. (b) Roux-en-Y gastric bypass. (c) Sleeve gastrectomy. (d) Bilio-pancreatic diversion with a duodenal switch.

© Royal College of Physicians 2019. All rights reserved.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Laparoskopik Ayarlanabilir Mide Bandı

Midenin üst kısmına yerleştirilir. Mide lümenini daraltarak, midenin üst kısmında küçük bir mide poşu oluşturulur. Bandın mideyi sıkıştırma oranı cilt altına yerleştirilen bir porttan verilen sıvı miktarıyla ayarlanabilir. Laparoskopik Ayarlanabilir Mide Bandı 2 yılda kilonun % 55' ini verdirebildiği gibi, diyabette % 74, hipertansiyonda % 54, dislipidemide % 40, uyku apnesinde % 94 düzelme sağlar. 198 vakalık bir seri değerlendirildiğinde hiçbir mortalite bildirilmemiştir (31).

## Roux-en-Y Gastrik Bypass

Bu yöntemde mide ikiye bölünür. Küçük bir proksimal mide poşu oluşturulur. İnce bağırsak da jejunum seviyesinde ikiye ayrılır. Burada ince bağırsağın distal kısmı yeni mide poşuna anastomoz edilir. Böylece yiyecekler proksimal ince bağırsağa uğramadan ince bağırsağın distal kısmına ulaşır. Mide poşu küçüldüğü için gıda alımı, alınan gıdalar direkt olarak distal ince bağırsağa geçtiği için emilim sınırlanmış olur. Proksimalde kalan bölünmüş mide ve buna bağlı ince bağırsakta daha distalde bu yeni hatta bağlanır. Böylece sindirim enzimleri gıdalarla daha distalde buluşmuş olur (32).

Roux-en-Y Gastrik Bypass ile 1 yıl içinde tahmini % 73 kilo kaybı, diyabette % 95, hipertansiyonda % 81, dislipidemide % 80, uyku apnesinde % 95 düzelme sağlar (31). Ciddi komplikasyonlar arasında anastomoz kaçakları (% 3-5), obstrüksiyon ve perforasyona neden olabilecek internal herniasyon oranı (% 3.1) bulundu (33).

## Tüp Mide Ameliyatı (Sleeve Gastrektomi)

Tüp Mide Ameliyatı'nda midenin yaklaşık % 80' i eksiz edilir ve dar tüp şeklinde mide oluşturulur. Böylece mide hacmi ve hareketliliği azaltılmış olur. Böylece kalori alımı kısıtlanmış olur.

Tüp Mide Ameliyatı ile 1 yıl içinde % 70 kilo kaybı sağlanabilir ve kilo kaybı 3 yıla kadar sürdürülebilir (34).

Diyabette % 86, hipertansiyonda % 82, dislipidemide % 83, uyku apnesinde % 91 düzelme sağlayabilir. Tüp Mide Ameliyatı'nda mortalite düşük olup, en önemli komplikasyonu % 2-3 oranında olabilen kaçaktır (35). Yine % 4 oranında darlık ve gastroözefagial reflü görülebilir (36).

## Biliopankreatik Diversiyon Ameliyatı

Oldukça komplike bir ameliyat olup ilk önce mideninyaklaşık % 80' i tüp mide ameliyatında olduğu gibi çıkarılır. Daha sonra ince bağırsak 2 yerden kesilir. Birinci kısım pilordan sonraki bölümden, ikinci olarak ileoçekal valvin yaklaşık 250 cm proksimalinden. Distaldeki ince bağırsak pilorun sonrasına anastomoz edilir. Orta parçanın distal ucu ise ileoçekal valvden yaklaşık 100 cm proksimale anastomoz edilir. Böylece hem alım kısıtlanır, hemde emilim kısıtlanır.

Mortalite oranları düşük kalsada, anastomoz kaçakları (% 3-4) ve splenektomi (< % 1), malnutrisyon (% 4) , internal herniasyon (%2-7) gibi komplikasyon riskleri olan daha karmaşık bir cerrahidir (37,38).

## Besin Eksiklikleri

Cerrahi prosedürlerde, özellikle de emilimin kısıtlandığı prosedürlerde mikro ve makro besin öğelerinin eksikliği görülebilir ve bunların takviye edilmesi gerekir. Çoğu hasta dengeli bir diyetle, ömür boyu vitamin takviyelerine ihtiyaç duyar.

## Psikolojik Etkiler

Bariatrik cerrahi yöntemler sonrası intihar düşüncesinde artış ve zararlı davranış eğilimlerinde artış bildirilmiştir. Buradaki mekanizmalar net olmamakla birlikte, olası hipotezler emilim bozukluklarına bağlı ilaçlar, peptitler ve hormonlardaki değişiklikleri suçlamaktadır (39,40).

## Başarısızlıklar ve Nedenleri

Sürdürülebilirlikten uzak beslenme ve hareketlilik deneyimleri başlıca problemlerden. Eğer siz kilo verme sürecinde günlük hayattan uzak bir beslenme düzeni ve günlük hayatta sürdürülemez bir spor girdabına girerseniz

# KONUŞMA METİNLERİ

niz, bıraktığınız noktada her şey başa dönecektir.

Hastaların sabırsız ve kendine güvensiz olması. Kilo veriminin yavaşladığı, ya da durduğu bir dönem olursa bir daha asla kilo veremeyecekmiş ve yine başarısız olmuşlar düşüncesi süreci bırakmalarına neden oluyor.

Obez bireye doktoru ilaç başladıysa, yetersiz tıbbi bilgileri ile arama motorlarında karşılına çıkan yarısı doğru yarısı yanlış bilgi ve deneyimler nedeniyle ilaçlarını ya düzensiz kullanıyorlar ya da hiç kullanmıyorlar.

Takip sürecinde alışkanlıklarını değiştirmekte zorlanan obez bireyler süreçle ilgili yeme ve hareket alışkanlıkları ile ilgili doğruları gizleyebiliyorlar.

Stres ve kaygı anında karbonhidrat tüketerek mutlu olma alışkanlığını bırakmakta zorlanabiliyorlar.

Mide balonu ve mide botoksu işlemleri sonrası beslenme ve hareketlilik alışkanlıkları değişmediğinde balon çıkarıldığında ya da botoksun etkisi geçtiğinde tekrar kilo alımı kaçınılmaz oluyor.

Himpens ve arkadaşları, fistülleri önlemek için operasyon sırasında çok fazla fundus bırakılmasının neden olduğu bir 'neofundus' kavramını ortaya koymuş ve fazla kiloyu düzeltmek için bir tekrardan yararlanan 53 kişilik bir seride iki kilo alımı vakası örneği vermiştir. bir baryum üst gastrointestinal serisi tarafından gösterilen fundus (41). Fundusun tam dönülmeden bir kısmının alınması ve neofundus tekrar kilo alımlarıyla ilişkili bulunmuştur.

Sleeve Gastrektomi uygulanan 125 ardışık hastanın prospektif olarak toplanmış verilerini geriye dönük olarak incelemiştir (42). Mevcut verileri olan 110 hastanın 54'ünde antrum pilordan 6 cm ve 56 hastada 2 cm'de bölünmüştü. Ameliyattan 2 yıl sonra, 6 cm antrum kalıntısı olan 12 hasta (%22), 2 cm antral kalıntısı olan sadece iki hasta (%4) ile karşılaştırıldığında (yine en düşük ağırlıktan en az 10 kg olarak tanımlanmıştır) yeniden kilo almıştır. (p = 0,003). Antrumun büyük bırakılması tekrar kilo alımı ile bağlantılıdır. Hastalar 5 yılda takip edildiğinde, sadece 17/108 (%15.7) hastada, mide kapasitesinin dört katından fazla artmasıyla ilişkili olarak kilo geri kazanımı görülmüştür (43).

## Ghreltin Seviyeleri

2010 yılında Bohdjalian ve arkadaşları, üçünün en düşük ağırlıktan en az 10 kg geri kazandığı 12 hastadan oluşan küçük bir seride, ameliyat sonrası 5 yıla kadar devam eden ameliyat öncesi ghreltin düzeylerinin yarıya indiğini gösterdi (44). Gözlem periyodu boyunca yeniden kilo alan hastalarda biraz daha yüksek plazma ghreltin seviyeleri gözlemleniler, ancak bu, yüksek değişkenlik ve küçük hasta sayıları nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı değildi.

## Takip Desteği

2012 yılında Sarela ve arkadaşları Birleşik Krallık'ta Ulusal Sağlık Servisi tarafından sağlanan yaşam boyu takibin uzun vadede daha az kilo alımından sorumlu olduğunu öne sürmüştür (45).

Medyan preoperatif VKİ'si 45,8 kg/m<sup>2</sup> olan ve 32 Fr buji ile SG uygulanan 20 hastadan oluşan bir seri bildirdiler ve tedavi gördükleri 16 hastada 8 veya 9 yılda medyan aşırı kilo kaybının %68 olduğunu bildirdiler. duodenal switch veya baypas geçiren üç hastayı içeren takip mümkün. Uzun vadede %EWL için elde ettikleri mükemmel sonuçları, sürekli diyet desteği, hasta destek grubu toplantıları ve ilk yıl için her 3 ayda bir, ilk yıl için her 6 ayda bir standart takip ziyaretlerini içeren kapsamlı destek bakım yoluna bağlıyorlar. ikinci yıl ve daha sonra yıllık.

## Tartışma

SG sonrası kilo alımını tanımlamak için literatürde bir dizi farklı tanım kullanılmıştır. Bunlardan en yaygın olanı, yani en düşük ağırlıktan en az 10 kg'lık bir artış, etkilenen bireyde geri alınan kilo miktarının önemini tanımlamada çok az şey yapar. Örneğin, 10 kg'lık bir ağırlık artışı, 60 kg'lık bir kişide 100 kg'lık bir kişiden çok daha önemlidir. Bireyler veya araştırma çalışmaları arasında karşılaştırılabilirliğe de izin vermez. Bu nedenle, BMI veya toplam vücut ağırlığı değişikliği gibi göreceli bir ölçüm, klinik olarak daha anlamlı ve faydalı olabilir.

Önemli olarak, kilo alımı ve yetersiz kilo kaybının farklı nedensel mekanizmaları olması muhtemeldir ve bu

# KONUŞMA METİNLERİ

nedenle yönetim farklı olabilir (46,47).

Liu ve arkadaşları, diğer sonuç verilerinin yanı sıra her yıl yeniden kilo alma oranlarını bildiren tek grup olmuştur (48). Kilo geri kazanımı tanımlarını kullandıklarında (%EWL'de 25'lik bir artış), ameliyattan sonraki 1, 2, 3, 4 ve 5. yıllarda sırasıyla %0, 1.0, 11.6, 19.2 ve %29.5'lik yeniden kazanım oranlarına sahiptiler.

Bariatrik cerrahiye takiben kilo alımının sistematik bir incelemesi, beş ana etiyolojiyi tanımladı: beslenme uyumsuzluğu, hormonal/metabolik dengesizlik, zihinsel sağlık, fiziksel hareketsizlik ve anatomik/cerrahi faktörler (49). SG sonrası midenin büyük bırakılması, tekrar kilo alımında ana neden olarak sunulsa da kilo verimine engel olmayıp, tekrar kilo alımına etkisi kuşku uyandırsa da yetersiz rezeksiyonun özellikle fundus kısmında olabileceği bu da zamanla ghrelin düzeyinin artmasıyla sonuçlanabileceği bilgisi ile açıklanabilir. SG'yi takiben ghrelin seviyelerindeki azalma kilo verimini kolaylaştıracaktır.

Kilo alımı, SG'yi takiben yaygın bir fenomendir. Bariatrik literatür, kilo alımını ve bunun klinik serilerdeki oranını bildirmek için kullanılan tanımların standardize edilmesinden faydalanacaktır. SG sonrası kilo alımının altında yatan mekanizmaları daha iyi anlamak için daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmaların ameliyat tekniğini (buji boyutu ve kalan antrumun boyutu), kalan mide boyutunu, ghrelin düzeylerini ve ameliyat sonrası takip sürecini yeterli şekilde raporlaması ve hasta davranışlarını uzunlamasına bir şekilde değerlendirmesi gerekecektir.

## REFERANSLAR

1. World Health Organization. *Obesity and overweight*. Geneva: WHO, 2017.
2. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk – a review of the literature. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:16–22.
3. Pasarica M, Topping D. An Evidence-Based Approach to Teaching Obesity Management to Medical Students MedEdPORTAL. 20 December 2017; 13 :10662
4. *TEMED Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019*.
5. Saalbach A, Anderegg U. Thy-1: Thy-1: more than a marker for mesenchymal stromal cells. *FASEB J*. 2019 Haz; 33 (6):6689-6696.
6. Holly JMP, Biernacka K, Perks CM. Systemic Metabolism, Its Regulators, and Cancer: Past Mistakes and Future Potential *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019 Feb 12;10:65.
7. 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.
8. Abarca-Gómez et al. 2017; World Health Organization 2014.
9. 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.
10. Ball W, Raza SS, Loy J, Riera M, Pattar J, Adjepong S, Rink J. Effectiveness of Intra-Gastric Balloon as a Bridge to Definitive Surgery in the Super Obese *Obes Surg*. 2019 Jun;29(6):1932-1936.
11. Monteiro JLGC, Pellizzer EP, Araújo Lemos CA, de Moraes SLD, Egito Vasconcelos BC. Is there an association between overweight/obesity and dental implant complications? A systematic review and meta-analysis *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Sep;48(9):1241-1249.
12. Barr AC, Lak KL, Helm MC, Kindel TL, Higgins RM, Gould JC. Linear vs. circular-stapled gastrojejunostomy in Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc*. 2019 Dec;33(12):4098-4101.
13. Hall KD, Sacks G, Chandramohan D et al. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet* 2011;378:826–37.
14. DiPietro L., Dziura J., Blair SN. Estimated change in physical activity level (PAL) and prediction of 5-year weight change in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Dec;28(12):1541-7.
15. Sokak DE, Chang VW. The changing relationship of obesity and disability, 1988-2004. *JAMA*. 2007 Nov 7;298(17):2020-7.

# KONUŞMA METİNLERİ

16. Moffitt R, Haynes A, Mohr P. Treatment beliefs and preferences for psychological therapies for weight management. *J Clin Psikol* . (2015) 71:584-96.
17. Teixeira PJ, Marques MM. Health Behavior Change for Obesity Management *Obes Facts*. 2017;10(6):666-673.
18. Jakicic JM, Powell KE, Campbell WW, Dipietro L., Pate RR, Pescatello LS, et al. Physical Activity and the Prevention of Weight Gain in Adults: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Jun;51(6):1262-1269.
19. <https://health.gov/paguidelines/guidelines/report.aspx> .
20. Schoeller DA, Shay K., Kushner RF How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr*. 1997 Sep;66(3):551-6.
21. Ravussin E., Lillioja S., Anderson TE, Christin L., Freymond D., Abbott WGH, et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med*. 1988 Feb 25;318(8):467-72.
22. Tighe AP, Schiavo G. Botulinum neurotoxins: mechanism of action. *Toxicon*. 2013;67:87-93.
23. Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology*. 2013;306:124-46.
24. 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.
25. Geliebter A, Westreich S, Gage D. Gastric distention by balloon and test-meal intake. *Am J Clin Nutr*. 1988;48:592-4
26. Sallet JA, Marchesini JB, Paiva DS, et al. Brazilian multicenter study of the intragastric balloon. *Obes Surg*. 2004;14(7):991-8.
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. Alhani 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.].
29. 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.
30. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD003641.
31. Longitudinal AOBSLABSC, Flum DR, Belle SH et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med* 2009;361:445-54.
32. Higa KD, Boone KB, Ho T, Davies OG. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: technique and preliminary results of our first 400 patients. *Arch Surg* 2000;135:1029-33;discussion 1033.
33. Fernandez AZ, DeMaria EJ, Tichansky DS et al. Experience with over 3,000 open and laparoscopic bariatric procedures: multivariate analysis of factors related to leak and resultant mortality. *Surg Endosc* 2004;18:193-7.
34. Chang SH, Stoll CR, Song J et al. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg* 2014;149:275-87.
35. Burgos AM, Braghetto I, Csendes A et al. Gastric leak after laparoscopic-sleeve gastrectomy for obesity. *Obes Surg* 2009;19:1672-7.
36. Cottam D, Qureshi FG, Mattar SG et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity. *Surg Endosc* 2006;20:859-63.
37. Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg* 1998;8:267-82.
38. Sethi M, Chau E, Youn A et al. Long-term outcomes after biliopancreatic diversion with and without duodenal switch: 2-, 5-, and 10-year data. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12:1697-705.
39. Backman O, Stockeld D, Rasmussen F, Näslund E, Marsk R. Alcohol and substance abuse, depression and suicide attempts after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Br J Surg* 2016;103:1336-42.
40. Courcoulas A. Who, why, and how? Suicide and harmful behaviors after bariatric surgery. *Ann Surg* 2017;265:253-4.

# KONUŞMA METİNLERİ

44. Himpens J, Dobbeleir J, Peeters G. Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Ann Surg.* 2010;252(2): 319–24.
45. Obeidat F, Shanti H, Mismar A, et al. The magnitude of antral resection in laparoscopic sleeve gastrectomy and its relationship to excess weight loss. *Obes Surg.* 2015;25(10):1928–32.
46. Braghetto I, Csendes A, Lanzarini E, et al. Is laparoscopic sleeve gastrectomy an acceptable primary bariatric procedure in obese patients? Early and 5-year postoperative results. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2012;22(6):479–86.
47. Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leiden Muhler S, et al. Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin. *Obes Surg.* 2010;20(5):535–40.
48. Sarela AI, Dexter SP, O’Kane M, et al. Long-term follow-up after laparoscopic sleeve gastrectomy: 8-9-year results. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(6):679–84.
49. Weiner RA, Theodoridou S, Weiner S. Failure of laparoscopic sleeve gastrectomy—further procedure? *Obes Facts.* 2011;4 Suppl 1:42–6.
50. Langer FB, Bohdjalian A, Shakeri-Manesch S, et al. Inadequate weight loss vs secondary weight regain: laparoscopic conversion from gastric banding to Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2008;18(11):1381–6.
51. Liu SYW, Wong SKH, Lam CCH, et al. Long-term results on weight loss and diabetes remission after laparoscopic sleeve gastrectomy for a morbidly obese Chinese population. *Obes Surg.* 2015;25(10):1901–8.
52. Karmali S, Brar B, Shi X, et al. Weight recidivism post-bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg.* 2013;23(11):1922–33.



# KONUŞMA METİNLERİ

## MYASTENİA GRAVİS'TE YENİ TEDAVİLER

### DAMLA ÇETİNKAYA

ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARAN E.A.H. NÖROLOJİ

- Myastenia gravis; oküler, bulber, ekstremitte, solunum kaslarının değişken derecelerde tutulumu ve fluktuasyon gösteren zaaf ile karakterize postsinaptik nöromusküler kavşağın otoimmün bir bozukluğudur.
- Nöromusküler kavşaktaki proteinleri hedef alan antikolarlar en sık AchR ak'dur
- Son yıllarda seronegatif olarak bilinen hastalarda, muscle specific kinase - MuSK, low density lipoprotein 4 -LRP4, agrin ve kollajen Q - ColQ proteinlerine karşı olan antikolar tanımlanmıştır.
- KEİ, timektomi, immunmodulator/immunsupresif tedaviler ve YBÜ'de bakım imkanı önceden %30 mortalitesi olan hastalığın uygun tedavi ile prognozu tamamen değişti, tedaviler hastalara normal bir yaşam sürme olanağı sundu
- Otoantikoların gösterilmesi ise hem tanıyı doğrulayıcı hem de tedavi stratejisini belirlemede yardımcıdır.
- Her hastanın MG serüveni farklıdır. Bu nedenle hasta özelinde tedavilerin uygulanması gerekmektedir.

#### MG – Tedavi yönetimi

- Semptomatik tedavi (KEİ)
- Cerrahi tedavi (timektomi)
- İmmunsupresif / immunmodulator tedavi
- Yeni tedavi seçenekleri (Refrakter hastalarda? / konvansiyonel tedavilere alternatif?)

#### MG'DE YENİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

- Kompleman inhibitörleri
- Hedefe yönelik Fc reseptör antagonistleri
- Anti - B hücre tedavileri

#### KOMPLEMAN İNHİBİTÖRLERİ

##### ECULIZUMAB

- C5'e karşı monoklonal antikor; kompleman aracılı post-sinaptik membran harabiyetini önler.
- REGAIN\* çalışması ile FDA, EMA, Kanada ve Japonya'da onay aldı.
- 16 Haziran 2020'de TR'de geri ödeme kapsamına girdi.
- REGAIN çalışmasındaki primer sonlanım başarısızlığı ise istatistik analize atfediliyor.
- Açık etiketli sonuçları yararlı olduğunu gösteriyor.
- Meningokoksik menenjit riski nedeni ile aşılama yapılmalıdır.
- AchR – ak + olan hastalarda; MGFA II-IV arasında; MG – ADL skoru 6 ve üzeri; 2 ya da daha fazla immunsupresif ajan ile kontrol altına alınamayan veya en az 1 immunsupresif ajan ile başarısız olan ve semptom kontrolü için kronik IVIG / PE tedavisi gerektiren hastalarda kullanılabilir.

##### ZILUCOPLAN

- C5'e yüksek afinite ve özgüllük ile bağlanan makrosiklik bir peptittir.
- C5'in C5a ve C5b'ye bölünmesini önler.
- C5b'ye karşılık gelen C5 alanına bağlanır C6'ya bağlanmasını bloke ederek MAC oluşumunu engeller.
- Subkutan uygulanır.
- Faz 2 sonuçlar iyi, Faz 3 devam ediyor.
- Meningokok aşısı gereklidir.

#### NEONATAL Fc RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

- FcRn; IgG transport proteinidir ve Ig'in intrasellüler lizozomal degradasyonunu önler.

# KONUŞMA METİNLERİ

- Neonatal FcRn antagonistleri MG'de kullanılan en yeni tedavidir.
- Ig'leri hızlıca düşürerek antikor aracılı hastalıklar için etkin tedavi seçeneğidir.
- IVIG ve PE zorlukla uygulanabilen hastalarda alternatif tedavi olabilir.
- AchR ak+ ve MuSK + MG'de kullanılabilir.
- **Efgartigimod**; Faz 3 sonuçları etkili ve ciddi yan etki yok, açık etiketli fazı devam ediyor(NCT03770403), AchR+, MuSK+ ve seronegatif jeneralize hastalarda, IV uygulanabilir.
- **Rozanolixizumab (UCB7665)**; Faz 2 tamamlandı, Faz 3 devam ediyor(NCT04124965) IV ve SC uygulama mevcuttur.
- **Nipocalimab (M-281)**; FcRn için yüksek afiniteye sahip yeni, aglikosillenmiş IgG1 monoklonal(fully human) antikor - Faz 2 tamamlandı(NCT03896295).
- **RVT-1401**; monoklonal antikor faz 2 çalışması mevcuttur (NCT03863080).

## ANTI - B HÜCRE TEDAVİLERİ

### RITUXIMAB

- B hücrelerinde eksprese edilen CD20 molekülünü hedef alır.
- Refrakter AchR ak+ ve MuSK+ 2 grubun yer aldığı çalışmada her iki grupta da sonuç başarılı fakat MuSK+ olanlarda yarar daha anlamlı ve remisyon daha uzundur.

### KAYNAKLAR:

1. Brauner S, Eriksson-Dufva A, Hietala MA, Frisell T, Press R, Piehl F. Comparison Between Rituximab Treatment for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis and Refractory Generalized Myasthenia Gravis. JAMA Neurol. 2020 Aug 1;77(8):974-981.
2. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, Vissing J, Burns TM, Kissel JT, Muppidi S, Nowak RJ, O'Brien F, Wang JJ, Mantegazza R; REGAIN Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol. 2017 Dec;16(12):976-986.
3. Howard JF Jr, Nowak RJ, Wolfe GI, Freimer ML, Vu TH, Hinton JL, Benatar M, Duda PW, MacDougall JE, Farzaneh-Far R, Kaminski HJ; Zilucoplan MG Study Group, Barohn R, Dimachkie M, Pasnoor M, Farmakidis C, Liu T, Colgan S, Benatar MG, Bertorini T, Pillai R, Henegar R, Bromberg M, Gibson S, Janecki T, Freimer M, Elsheikh B, Matisak P, Genge A, Guidon A, David W, Habib AA, Mathew V, Mozaffar T, Hinton JL, Hewitt W, Barnett D, Sullivan P, Ho D, Howard JF Jr, Traub RE, Chopra M, Kaminski HJ, Aly R, Bayat E, Abu-Rub M, Khan S, Lange D, Holzberg S, Khatri B, Lindman E, Olapo T, Sershon LM, Lisak RP, Bernitsas E, Jia K, Malik R, Lewis-Collins TD, Nicolle M, Nowak RJ, Sharma A, Roy B, Nye J, Pulley M, Berger A, Shabbir Y, Sachdev A, Patterson K, Siddiqi Z, Sivak M, Bratton J, Small G, Kohli A, Fetter M, Vu T, Lam L, Harvey B, Wolfe GI, Silvestri N, Patrick K, Zakalik K, Duda PW, MacDougall J, Farzaneh-Far R, Pontius A, Hoarty M. Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. JAMA Neurol. 2020 May 1;77(5):582-592.
4. Marino M, Basile U, Spagni G, Napodano C, Iorio R, Gulli F, Todi L, Provenzano C, Bartoccioni E, Evoli A. Long-Lasting Rituximab-Induced Reduction of Specific-But Not Total-IgG4 in MuSK-Positive Myasthenia Gravis. Front Immunol. 2020 May 5;11:613.
5. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology. 2021 Jan 19;96(3):114-122.
6. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF Jr, Howard D, Visser A, Crum BA, Nowak R, Beekman R, Kumar A, Ruzhansky K, Chen IA, Pulley MT, LaBoy SM, Fellman MA, Greene SM, Pasnoor M, Burns TM. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. Neurology. 2017 Sep 5;89(10):1069-1077.
7. Habib AA, Ahmadi Jazi G, Mozaffar T. Update on immune-mediated therapies for myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2020 Nov;62(5):579-592.

# KONUŞMA METİNLERİ

## GERİATRİK HASTALARDA TİROİD HASTALIKLARI VE TEDAVİSİ

**DERYA ARGÜN**

İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Dünyada yaşlı sayısı giderek artmaktadır. Son 25 yılda 65 yaş ve üstü nüfusun oranı artarak 2015 yılında toplam nüfusun %8,5'ine ulaşmıştır ve bu eğilimin devam etmesi beklenmektedir. 2030'a kadar, dünyadaki muhtemelen toplam nüfusun %12-13'ünün milyarlarca yaşlı insan olması tahmin edilmekte ve tarihte ilk kez 65 yaş ve üstü insanların, demografik geçiş olarak adlandırılan 5 yaşın altındaki çocuk sayısını aşması öngörülmektedir [1]. En büyük nüfus artışı 85 yaş ve üstü, yani 'en yaşlılar' sayısında olmuştur. Bu grup dünya 65 yaş ve üstü nüfusunun yaklaşık %7'sini temsil etmekte (gelişmiş ülkelerde %10) ve artan yaşam beklentisi nedeniyle sayının daha da artması beklenmektedir. Bu nedenle, en hızlı büyüyen demografik grubu oluşturmaktadır [1,2]. Bu artışın bir sonucu olarak, eşlik eden morbidite ve sakatlık artış gözlenmektedir. Genel olarak, yaşlı insanların iki veya daha fazla kronik tıbbi durumdan muzdarip olma olasılığı daha yüksektir ve multimorbidite prevalansı yaşla birlikte artmakta ve multimorbidite <65 yaşındaki her 4 kişiden 1'ini etkilerken, >65 yaşındaki 4 kişinin 3'ünü etkilemektedir [3-5]. Tiroid hastalıkları, multimorbid hastalarda en sık görülen 10 durum arasındadır [6]. Fakat yaşlı hastada tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde zorluklar yaşanabilmektedir. Semptomların tipik olmaması, tiroid fonksiyon testlerinin normal değerlerinin genç erişkinlere göre farklılık göstermesi, komorbiditeler ve tedavileri nedeniyle hastalığın seyrinin daha ciddi olması ve tedavisinin zorlaşması gibi birçok faktör yaşlı hastada tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde zorluklara neden olabilmektedir. Hipotiroidizm ve hipertiroidizm 60 yaş üstünde daha sık görülmektedir. Subklinik tiroid disfonksiyonu 80 yaşın üstündeki bireylerin %10'undan fazlasında bulunmaktadır. Semptom ve bulgular gizli kalabileceği için tüm yaşlı bireyler tiroid disfonksiyonu yönünden taranmalıdır.

### Geriatrik hastalarda hipotiroidizm

Büyük Britanya'da 20 yıllık bir süre boyunca gerçekleştirilen Whickham Çalışmasında, 75 yaş üstü nüfusun %10'unun serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerinin yükseldiği bulundu [7]. Bununla birlikte, serum TSH'da yaşa bağlı bir artışın, belirgin bir tiroid hastalığı olmayan veya önemli sonuçları olmayan yaşlı bireyler arasında yaygın olduğu artık iyi bilinmektedir. Yukarıdakilerle uyumlu olarak, NHANES çalışması, referans aralığının üst sınırının (%97,5 güven aralığı) 20-29 yaşlarında 3,56 mU/L'den 80 yaşından büyük kişilerde 7,9 mU/L'ye çıktığını göstermiştir [8]. İskoçya'da yapılan ve farklı yaş grupları arasındaki TSH dağılımını değerlendiren Tiroid Epidemiyolojisi, Denetimi ve Araştırma Çalışmasında da benzer şekilde, TSH'da (medyan TSH:1.86 ve 97.5 centil TSH: 5.94) anlamlı bir artış tespit edildi [9]. Bu nedenle yaşlılarda özellikle 70 yaş üzerindeki bireylerde TSH için yaşa özel referans aralıklarının belirlenmesi ve bu popülasyonda TSH sonuçlarının yeniden sınıflandırılması önerilmektedir ve gereksiz tedaviden kaçınılması planlanmaktadır.

### Aşikar hipotiroidi ve tedavisi

Genel popülasyonda yılda 100.000 kişi başına 33 yeni aşikar hipotiroidi vakası bildirirken, bu oran yaşlılarda (70 yaş ve üzeri) yılda 100.000'de 120'den fazladır. Bu nedenle, yaşlı insanlar genç yetişkinlere göre üç ila dört kat daha yüksek aşikar hipotiroidi insidansına sahiptirler. Hipotiroidi sıklığı, kadınlarda erkeklere göre normal popülasyonda olduğu gibi daha fazladır [10]. En sık nedeni genç erişkinlerde olduğu gibi Hashimoto tiroiditidir. İyot eksikliği bulunan bölgelerde iyot eksikliği etiyolojide önemli rol oynar.

Yaşlılarda hipotiroidizmin semptom ve bulguları hafif olabilir veya hatta hiç olmayabilir, bazı yaşlı bireylerde atipik semptomlar görülebilir ve bu da tanıyı daha da zorlaştırır. Bununla birlikte, hipotiroidizmin hafif semptomları bile bu popülasyonda genel sağlık ve refah üzerinde derin bir etkiye sahip olabileceğinden, teşhis ve optimal tedavinin uygulanması için hastalığın semptom ve belirtilerinin zamanında belirlenmesi esastır. Halsizlik, güçsüzlük, konstipasyon, kuru cilt, soğuk intoleransı gibi hipotiroidi semptomları; normal yaşlılık süreci, eşlik eden hastalıklar ve

# KONUŞMA METİNLERİ

tedavilerin yan etkileri ile karışabilir, bu nedenle dikkatli değerlendirmek gerekir. Yaşlıda en sık görülen semptomlar, halsizlik ve güçsüzlüktür. Yaşlıda hipotiroidizm varlığında hafıza, dikkat, konsantrasyon gibi kognitif fonksiyonlarda da bozulma gözlenebilir. Ayrıca ciddi hipotiroidizm depresyon ve demans şeklinde de ortaya çıkabilir. Ötiroidizmin sağlanmasıyla bu bulgular genellikle normale döner. Kardiyovasküler etkiler daha çok atım hacmi ve kalp hızında azalmayla ilişkilidir. Aterosklerotik hastalık, endotelial disfonksiyon, koagülasyon parametrelerinde bozukluklar da eşlik eder. Ötiroidinin sağlanmasıyla bu bulgular genellikle geri döner. Miksödem koma özellikle uzun süredir hipotiroidik olan hastalarda araya giren bir hastalığın kolaylaştırılmasıyla ortaya çıkar. Bu nedenle hipotermi, hiponatremi, bradikardi, hipoglisemi ve nörolojik bulgular açısından dikkatli olunmalıdır [11].

Hipotiroidizmin tedavisinde levotiroksin preparatları kullanılır. Tiroid hormonu, miyokard oksijen tüketimini artırır ve dolayısıyla kardiyak aritmi, anjina pektoris, miyokard infarktüsünü indükleyebilir. Bu nedenle özellikle kardiyak hastalığı veya risk faktörleri olanlarda çok düşük dozlarda başlanmalı ve doz artışı da yavaş yapılmalıdır (7-10 günde bir 12,5 mikrogram şeklinde). Yaşlıda T4 yıkımındaki azalma ve kas kitlesindeki azalma nedeniyle daha düşük total levotiroksin dozu ihtiyacı olacağı düşünülse de emilimdeki azalma ve beraberinde kullanılan ilaçlar nedeniyle, bazen genç erişkinlerdekine benzer total doz ihtiyacı da olabilir. Yaşlı hastalar tiroid hormon fazlalığına daha hassas oldukları için doz ayarlaması dikkatli yapılmalıdır. İyatrojenik tirotoksikoz, özellikle atrial fibrilasyon ve osteoporotik kırıklara neden olabileceği için hassas titrasyon önemlidir. Yaşlıda levotiroksin tedavisinde hedef TSH değerleri ile ilgili randomize çalışma yoktur, fakat TSH düzeylerinin 4-6 mIU/L civarında tutulması önerilmektedir. Seksen yaş üzerindeki hastalarda ise TSH hedef düzeyi daha yüksek seviyelerde de, ancak mutlaka 10 mIU/L altında, tutulmalıdır [12].

## Subklinik hipotiroidi ve tedavisi

İyot alımı yeterli toplumlarda TSH düzeyleri yaşla birlikte artış göstermektedir ve subklinik hipotiroidi prevalansı çoğu çalışmada %1 ila %10 arasında değişmektedir [13-15]. Ayrıca artmış TSH düzeylerinin yaşlı bireylerde uzun yaşam ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Subklinik hipotiroidizmin kardiyak olumsuz etkileri gençlerde gösterilmiştir, fakat orta derece yaşlı bireylerde (80-85 yaş) bu ilişki gösterilememiştir.

Son birkaç yılda, TSH için yaşa özel referans aralıklarının ortaya çıkması, yaşlı insanlarda tiroid disfonksiyonunun tedavisinin karmaşıklığına katkıda bulunmuştur [16]. Genel popülasyonda artan yaşla birlikte TSH dağılım eğrilerinin daha yüksek konsantrasyonlara kaydığına dair çok sayıda kanıt vardır. Bilimsel çalışmalardan elde edilen veriler, tiroid antikorumları olmayan referans popülasyonda bile, medyan TSH'de ve yaşla birlikte ilerleyici bir artış gösterdi; TSH'nin üst sınırı, 50 yaşın altındaki bireylerde 3.5 mIU/L'den 85 yaş ve üzerindeki için 7.5 mIU/L'ye yükselmiştir [17]. Ek olarak, longitudinal çalışmalar, aynı bireylerde, özellikle yaşlılarda, zamanla TSH'nin ilerleyici bir artışını doğrularken, serbest T4 konsantrasyonlarında herhangi bir ilgili değişiklik veya artan mortalite ile ilişki olmadığını gösterdi [18,19]. Tüm çalışmalar, TSH konsantrasyonlarındaki böyle bir artışın, yaşla birlikte tiroid disfonksiyonu prevalansındaki artışı yansıtmadığı, daha ziyade yaşa özel TSH popülasyon dağılımındaki bir değişikliği yansıttığı sonucuna varmıştır. TSH'nin yaşla birlikte daha yüksek seviyelere kaymasının, hipofizin negatif feedback duyarlılığının azalması, TSH biyolojik aktivitesinde bir azalma veya tiroid bezinin TSH'ye duyarlılığı nedeniyle TSH ayar noktasında yaşa bağlı bir değişikliği yansıtabileceği tahmin edilmektedir. [18,19]. Bu temelde, hastaların subklinik tiroid disfonksiyonu ile yanlış sınıflandırılmasını ve tiroid hormonu ile uygun olmayan şekilde tedavi edilmesini önlemek için, özellikle 70 yaşın üzerindeki kişilerde, TSH için yaşa özel bir referans aralığının kullanılması önerilmiştir [19-22]. Bu, semptomlar ve yaşlılarda sağlık sonuçlarıyla potansiyel ilişkiler açısından bu tür hafif tiroid anormalliklerinin klinik önemine ilişkin tartışmalı soruyu ve dolayısıyla tedavi edilip edilmeyeceğine ilişkin çok tartışılan soruyu gündeme getirmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda yaşa özel TSH değerleri kullanılmalıdır.

Yaşlılarda aşikar hipotiroidizmi tedavi etmek için replasman tedavisinin yararları ve endikasyonları konusunda hiç şüphe yoktur. Tiroid hormon replasman tedavisi semptomatik rahatlama sağlar, yaşlılarda aşikar hipotiroidizmden güçlü bir şekilde etkilenen kardiyak, yürütücü ve bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkilere sahiptir ve %40'a varan ölüm oranıyla hayatı tehdit eden bir durum olan miksödeme ilerlemeyi önler [13-17]. Bunun yanında, yaşlılarda subklinik hipotiroidi tedavisinin yararları ve endikasyonları hala tartışmalıdır. Subklinik hipotiroidiyi tedavi etmenin

# KONUŞMA METİNLERİ

ana nedenleri, aşikar hastalığa ilerlemeyi önlemek, semptomları hafifletmek ve kardiyovasküler riski azaltmaktır. Subklinik hipotiroidi genellikle ilerleyici olmasına rağmen, aşikar hastalığa ilerlemenin yıllık oranı düşüktür ve tiroid fonksiyonunun iyileşmesi, çoğunlukla hafif formlarda olmak üzere yaşlılarda düşünülenden daha siktir. Gussekloo ve arkadaşlarının çalışmasında, subklinik hipotiroidili (çoğu TSH <10mU/ml olan) 21 >85 yaşındaki hastadan 11'inin (%52) tiroid fonksiyonlarının normalleştiği gözlenirken, 3 yıl sonunda hiçbirinin aşikar hastalığa ilerlemediği belirtildi (20). Ayrıca, 459'u subklinik hipotiroidili (başlangıçta ortalama TSH  $6,7 \pm 2,6$  mU/l) 5888 >65 yaşındaki yetişkinin dahil edildiği büyük bir toplum temelli çalışmada, deneklerin %35'inin 2 yıllık bir süre sonunda normal TSH değerlerine ulaştığı gözlenmiştir. Ayrıca, deneklerin sadece %9'unun aşikar hipotiroidizme ilerlediği ve/veya tiroid hormon replasmanına başladığı bildirilirken, çoğunluğunun (%56) subklinik olarak hipotiroidi olarak kaldığı belirtildi (21). Bunun yanında, yaşam kalitesi ve semptomların hafifletilmesi ile ilgili olarak, subklinik hipotiroidi yaşlı kişilerde daha az semptomatik seyretmektedir ve klinik belirti ve semptomların yaşlı hastalarda tiroid durumunun zayıf belirteçleridir ve birçok semptom spesifik değildir. Subklinik hipotiroidili yaşlı hastaları tedavi etme veya etmeme kararı, yalnızca klinik semptom ve bulguların değerlendirilmesine dayanmamalıdır. Dahası, kardiyovasküler bir bakış açısından, hafif bir tiroid eksikliği, metabolik hızı, oksijen tüketimini ve adrenerjik tonusu düşürerek kalp üzerinde koruyucu etkiler gösterebileceğinden, yaşlılarda subklinik hipotiroidinin tedavisi konusunda endişe duymak makul görünmektedir. Levotiroksin tedavisinin başlatılması kalbin oksijen ihtiyacını artırabilir ve aritmilerin yanı sıra iskemik kalp hastalığını hızlandırabilir (22). Sonuç olarak 70 yaş üzerinde subklinik hipotiroidide TSH 10 mU/L ve belirgin hipotiroidizm semptomları mevcut ise levotiroksin tedavisi önerilmektedir (23). Bireysel farklılıklar olabileceği unutulmamalı ve özellikle kardiyak hastalığı olanlarda düşük doz başlanarak dikkatli bir şekilde doz titre edilmelidir.

Özetlemek gerekirse, yaşlı hipotiroidik hastalarda, özellikle kardiyak hastalığı veya risk faktörleri olan olgularda, levotiroksin başlangıç dozu 12,5 -25 µg/gün olmalıdır ve doz artışı 7-10 günde bir TSH düzeyine ve komorbid durumlara göre göre 12,5-25 µg/gün şeklinde planlanmalıdır. Yaşlı hastalarda (>65-70 yaş) hedef TSH 3-6 mU/mL iken, çok yaşlılarda (>80 yaş) TSH hedefi daha yüksek düzeylerde olabilmekle birlikte TSH 10 mU/mL yi geçmemelidir. Planlanan doza ulaştıktan 8-10 hafta sonra TSH ölçülerek hastanın takibi yukarıdaki değerler, komorbid durumlar da düşünülerek planlanmalıdır. Yaşlının ilacı düzenli ve aç karnına aldığından ve en az 30 dakika bir şey yemediğinden emin olunmalıdır. Yeni ilaç eklenirken tiroid hormonu ile etkileşebilecek ilaçlar göz önüne alınmalı ve uygun koşullarda verilmelidir.

## **Geriatric hastalarda hipertiroidi ve tedavisi**

Yaşlılarda hipertiroidi prevalansı 0,5-4 % civarındadır. Graves hastalığı en sık neden olarak görülse de toksik adenom ve toksik multinodüler guatr genç erişkinlere göre özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde daha sık görülür [24]. Bu yaş gurubunda, yüksek iyot içeren, amiodaron gibi ilaçlar veya radyo kontrast maddeler nedeniyle de tirotoksikoz gelişebilir. Bu nedene amiodaron başlanan hastalarda başlangıçta ve ilaç başlandıktan 3 ay sonra tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir [25]. Yaşlı hastalarda levotiroksin emilimindeki değişkenlikler nedeniyle iyatrojenik tirotoksikoz da akılda tutulmalıdır. Bazı ilaçlar (glukokortikoid, dopamin gibi) ve tiroid dışı hastalıklar hipertiroidi olmaksızın TSH düşüklüğüne neden olabilir [26]. Tanı için tiroid fonksiyonları değerlendirilirken bu durum göz önünde tutulmalıdır.

Yaşlı bireylerde hipertiroidi tanısı atlanabilir. Yüksek tanısal şüphe gereklidir. Yaşlıların 2/3'ünde genç erişkinlere benzer semptomlar görülürken, (tremor, anksiyete, çarpıntı, kilo kaybı, sıcak intoleransı gibi sempatik hiperaktivite semptomları) 1/3'ünde aporetik hipertiroidizm görülür. Bu hastalar, başlıca atrial fibrilasyon ve kalp yetersizliği gibi kalp hastalığı bulguları ve açıklanamayan kilo kaybı ile başvurabilirler. Bu hastalarda klasik semptomların olmaması tanıda gecikmeye ve daha kötü klinik seyire neden olabilmektedir. Hipertiroidizm tespit edilen veya şüphelenilen bütün hastalarda olduğu gibi yaşlılarda da öncelikle öykü, kan basıncı, nabız sayısı, solunum sayısı ve vücut ağırlığını içeren fizik muayene yapılmalı, ek olarak tiroid boyutu, hassasiyet, simetri, nodül varlığı, periferik ödem, göz bulguları, pretibial miksödem, pulmoner, kardiyak ve nöromuskuler fonksiyonlar değerlendirilmelidir. Etiyolojiye yönelik yaklaşım yaşlı tirotoksikozlu bireylerde genç erişkinler ile aynıdır. Gerekli durumlarda tiroid

# KONUŞMA METİNLERİ

fonksiyonlarına ek olarak tiroid sintigrafi ve uptake, TSH reseptör antikoru, tiroid ultrasonografisi ve doppler incelemesi yapılmalıdır. Yaşlı hastalarda genç erişkinlerden farklı olarak kardiyak değerlendirme (EKG, eko, holter ve gerekirse miyokard perfüzyon sintigrafisi) ile değerlendirilmelidir [27].

Kalıcı hipertiroidi saptanan hastalarda antitiroid tedavi (tercihen metimazol) başlanmalıdır. Beta-blokerlerin yanı sıra eşlik eden miyokard iskemisi, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyak aritmiler etkin şekilde tedavi edilmeli ve atrial fibrilasyon varlığında, hasta antikoagulan tedavi açısından değerlendirilmelidir. Hastada ötiroidi sağlandıktan sonra toksik multinoduler guatr ve toksik noduler guatr mevcut ise kalıcı tedavi olarak radyoaktif iyot ilk planda düşünülmelidir. Graves hastalarında ise kalıcı tedavi için uzun süreli (12-24 ay) antitiroid tedavi, radyoaktif iyot tedavisine alternatif olarak kullanılabilir. Büyük guatr, bası semptomu veya malignite varlığında cerrahi tedavi kalıcı tedavi olarak tercih edilmelidir [28].

## Subklinik tirotoksikoz ve tedavisi:

TSH <0.1mU/L olan hastalarda aşikar hipertiroidizme ilerleme riski, artmış total ve kardiyovasküler mortalite, atrial fibrilasyon ve kırık gibi riskleri azaltmak amacıyla tedavi önerilir [28,29]. Toksik multinoduler guatr ve toksik noduler guatr mevcut ise kalıcı tedavi olarak aşikar hipertiroidide olduğu gibi radyoaktif iyot ilk planda düşünülmelidir. Yine yaşlı Graves hastalarında kalıcı tedavi için uzun süreli antitiroid tedavi radyoaktif iyot tedavisine alternatif olarak kullanılabilir. Büyük guatr, bası semptomu veya malignite varlığında cerrahi tedavi kalıcı tedavi olarak tercih edilmelidir [29].

TSH 0.1-0.4 mU/L arasında olanlarda atrial fibrilasyon riski yüzünden tedavi düşünülebilir. Özellikle, koroner arter hastalığı, geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak, periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalık öyküsü varlığında ve diyabet, renal yetmezlik gibi durumlarda tedavi önerilir. Böyle durumlarda, iyot alımı kısıtlanarak üç altı ay süre ile takip edilebilir düzelme varsa tedavi gerekmez. Düzelme olmaz ise ve bahsedilen riskler söz konusu ise kalıcı tedavi uygulanabilir. Hasta çok yaşlı, komorbid durumlar ön planda ise, ömür boyu düşük doz metimazol de düşünülebilir [29].

Özetlenecek olursa yaşlıların üçte birinde hipertiroidi apatetik hipertiroidizm şeklinde, klinik bulgu ve belirtiler görülmeden de seyredebilir. Beta blokerlerin yanı sıra eşlik eden miyokard iskemisi, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyak aritmiler etkin şekilde tedavi edilmeli ve atrial fibrilasyon varlığında antikoagulan tedavi açısından değerlendirilmelidir. Hastada ötiroidi sağlandıktan sonra toksik multinoduler guatr ve toksik noduler guatr mevcut ise kalıcı tedavi olarak radyoaktif iyot ilk planda düşünülmelidir. Graves hastalarında ise kalıcı tedavi için uzun süreli (12-24 ay) antitiroid tedavi radyoaktif iyot tedavisinden önce tercih edilmelidir. TSH <0.1mU/L olan subklinik hipertiroidisi olan yaşlı hastalar, mutlaka neden araştırılmalı ve tedavi uygulanmalıdır. TSH 0.1- 0.4 mU/L arasında olan hastalarda, toksik adenom araştırılmalı, eğer neden bulunamaz ise ve iyot kısıtlamasına rağmen, süpresyon sürüyor ise, yukarıda bahsedilen komorbid durumların varlığında tedavi düşünülmelidir.

## Referanslar:

1. He W, Goodkind D & Kowal P. U.S.Census Bureau, International Population Reports, P95/16-1, An Aging World: 2015, U.S. Government Publishing Office, Washington, DC, 2016.
2. Office for National Statistics. Population Ageing in the United Kingdom, its Constituent Countries and the European Union, 2012.
3. Van den Akker M, Bunhx F & Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. European Journal of General Practice 1996 2 65-70.
4. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S & Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross sectional study. Lancet 2012 380: 37- 43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
5. Tinetti ME, Fried TR & Boyd CM. Designing health care for the most common chronic condition—multimorbidity. Journal of the American Medical Association 2012 307 2493-2494. doi: 10.1001/jama.2012.5265.
6. McLean G, Gunn J, Wyke S, Guthrie B, Watt GC, Blane DN & Mercer SW. The influence of socioeconomic dep-

# KONUŞMA METİNLERİ

- riation on multimorbidity at different ages: a cross-sectional study. *British Journal of General Practice* 2014 64 440–447. doi: 10.3399/bjgp14X680545.
7. W.M. Tunbridge, D.C. Evered, R. Hall, D. Appleton, M. Brewis, F. Clark, J.G. Evans, E. Young, T. Bird, P.A. Smith (1977) The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin. Endocrinol.* 7, 481–493.
  8. J.G. Hollowell, N.W. Staehling, W.D. Flanders, W.H. Hannon, E. W. Gunter, C.A. Spencer, L.E. Braverman, Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 489–499 [2002]. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>.
  9. T. Vadiveloo, P.T. Donnan, M.J. Murphy, G.P. Leese, Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the thyroid epidemiology, audit, and research study (TEARS). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 1147–1153 [2013]. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3191>.
  10. Laurberg P, Andersen S, Bülow Pedersen I & Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 2005 22 23-38.
  11. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al; TRUST Study Group. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017 Jun 29;376(26):2534-2544. doi: 10.1056/NEJMoa1603825.
  12. Duntas LH, Yen PM. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in the elderly. *Endocrine.* 2019 Oct;66(1):63-69. doi: 10.1007/s12020-019-02067-9.
  13. Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. *Nature Reviews Endocrinology* 2013 9 194- 204. doi: 10.1038/nrendo.2013.
  14. Papaleontiou M & Haymart MR. Approach to and treatment of thyroid disorders in the elderly. *Medical Clinics of North America* 2012 96 297-310. doi:10.1016/j.mcna.2012.01.013.
  15. Bensenor IM, Olmos RD & Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clinical Interventions in Aging* 2012 7 97-111. doi: 10.2147/CIA.S23966.
  16. Biondi B. The normal TSH reference range: what has changed in the last decade? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 3584-3587. doi: 10.1210/jc.2013-2760.
  17. Surks MI & Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 4575–4582.
  18. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, Lim EM, Wilson SG, O'Leary PC & Walsh JP. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a Page 33 of 49 community-based cohort. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 1554–1562. doi: 10.1210/jc.2011-3020.
  19. Waring AC, Arnold AM, Newman AB, Bůzková P, Hirsch C & Cappola AR. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 3944–3950. doi: 10.1210/jc.2012-2481.
  20. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M & Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *Journal of the American Medical Association* 2004 292 2591–2599.
  21. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM & Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 1962-1969. doi.org/10.1210/jc.2011-3047.
  22. Cooper DS & Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012 379 1142–1154.
  23. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Yaşlılıkta Endokrinolojik Hastalıkların Tedavi Kılavuzu 2019, 8: 77-78.
  24. Ross, Burch, et al., 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis *Thyroid.* Oct 2016, 26(10): 1343-1421.
  25. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I 2010 Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol* 6:34–41.
  26. Williams I, Ankrett VO, Lazarus JH, Volpe R 1983 Aetiology of hyperthyroidism in Canada and Wales. *J Epide-*

# KONUŞMA METİNLERİ

miol Community Health 37:245–248.

27. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN, American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists 2011 Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 21:593–646.
28. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, Greenspan FS, McDougall IR, Nikolai TF 1995 Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA* 273:808–812.
29. Martin FI, Deam DR 1996 Hyperthyroidism in elderly hospitalised patients. Clinical features and treatment outcomes. *Med J Aust.* 164:200–203.



# KONUŞMA METİNLERİ

## GEBELİK VE LAKTASYON DÖNEMİNDE NEFROLOJİK AÇIDAN İLAÇ KULLANIMI

### DİLEK GIYBELİ

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI AD.

#### Gebelik ve Laktasyon Döneminde Antihipertansif İlaç Kullanımı

Gebelikte kronik (önceden var olan) hipertansiyon, gebeliğin 20. haftasından önce ortaya çıkan, gebelikten önce antihipertansif ilaç kullanım öyküsü olan veya doğum sonrası 12 haftadan fazla süre devam eden hipertansiyon olarak tanımlanır. Hafif - orta dereceli ve şiddetli olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir. Hafif orta dereceli hipertansiyon; sistolik kan basıncı (KB) 140-159 mmHg ve/veya diyastolik KB 90-109 mmHg olarak, şiddetli hipertansiyon; sistolik KB  $\geq$ 160 mmHg ve/veya diyastolik KB  $\geq$ 105-110 mmHg olarak tanımlanır. İlaç tedavisi kan basıncı yaklaşık 160/110 mmHg veya daha yüksek basınçta olan kadınlar için endikedir. Gebelik hipertansiyonu ise preeklampsinin tanı kriterleri olmaksızın 20. gebelik haftasından sonra ilk kez tespit edilen yüksek kan basıncı olarak tanımlanır.

#### 1.Kronik Hipertansiyon

Tüm antihipertansif ilaçlar plasentayı geçse de, gebelikte kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip tedaviler de bulunur. Bazı veriler tedavi edilip edilmediğine bakmaksızın hipertansiyonun kendisinin, özellikle kardiyak malformasyonlar olmak üzere konjenital malformasyon riskini artırdığını ileri sürer.

**Metildopanın**, fetüs için uzun dönem güvenli olduğu gösterilmiştir ve gebe kadınlarda yıllardır yaygın olarak kullanılır. En iyi olasılıkla etkisi yavaş ortaya çıkan (3-6 saat) hafif bir antihipertansif ajandır, ancak kadınlar tek başına bu ajanla istenen kan basıncı hedeflerine ulaşamayabilir.

**Labetalol**, hem alfa hem de beta adrenerjik bloke etme aktivitesine sahip bir beta blokerdir. Uteroplental kan akışını geleneksel beta blokerlerden daha fazla koruyabilir. Metildopa ile karşılaştırıldığında daha hızlı etki başlangıcına (2 saat içinde ) sahiptir; labetalolün gebelikte etkili ve genellikle güvenli olduğu gösterilmiştir. Gebelik dönemi boyunca labetalole maruz kalan infantlar arasında (respiratuvar distres sendromu, sepsis, nöbet) gibi yan etkiler kronik hipertansiyon tedavisi alanlarda görülmüştür ve aslında tedavi süresi ile ilgili olabilir.

**Pindolol ve uzun etkili metoprolol**, alternatif olarak kabul edilebilir diğer beta blokerlerdir, ancak bunlar gebelerde daha az çalışılmıştır.

**Nifedipin**; hamilelikte güvenli görünen kalsiyum kanal blokerlerinden biridir. Uzun etkili nifedipin 30-90 mg/gün dozunda (maksimum 120 mg/gün dozu) büyük problemler olmadan kullanılmıştır. Hızlı salınan oral nifedipin kullanımı kan basıncında ani düşüş riskine sahiptir. Bu nedenle uteroplental perfüzyonu azaltabilir ve baş ağrısına neden olabilir. nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri, örneğin verapamil ve diltiazem de gebe kadınlarda kullanılmıştır; ancak amlodipin kullanımına ilişkin çok az veri vardır.

**Hidralazin** şiddetli hipertansiyon gelişen preeklampsi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir meta-analiz, labetalol ile karşılaştırıldığında hidralazinin yan etki oranını biraz artmış gösterse de bu ilaçlardan biri diğerine üstündür demek için yeterli kanıt yoktur.

**Tiyazid diüretiklerinin** kullanımı tartışmalıdır. Bazı öneriler, kronik hipertansiyonlu kadınlarda eğer gebelikten önce alıyorsa bu ajanlara devam edebileceğini düşündürmektedir. İlacın dozu ve sodyum alımı göz önünde tutulursa gebelik öncesi ile nispeten aynıdır, önemli miktarda hacim azalması olası değildir. Diüretikler genellikle pulmoner ödem gibi önemli miktarda aşırı hacim yüklenmesi olmadıkça kullanılmazlar. Yine de, hacim durumunun izlenmesi önemlidir ve diüretikler genellikle preeklampsiye bağlı hipertansiyonu tedavi etmek için önerilmez.

**Klonidin** hafif hipertansiyonda kullanılabilir. Ancak, aniden kesilirse rebound hipertansiyon olasılığı vardır. Oral antihipertansif ajan alamayan hastalar için klonidin transdermal bant düşünülebilir.

#### 2. Ciddi Hipertansiyonun Akut Tedavisi

**İntravenöz labetalol ve hidralazin**, şiddetli hipertansiyonun akut tedavisi için birinci basamak ajanlardır. Labetalol hızlı bir etki başlangıcına sahiptir, iyi etkinlik gösterir ve iyi bir güvenlik profiline sahiptir. Kan basıncındaki düşüş 5-10 dakika içinde başlar ve 3-6 saat sürer. İntravenöz hidralazin 10-30 dakika içinde kan basıncını düşürür ve etkisi 2-4 saat sürer.

**Sürekli salınımlı nifedipin ve hızlı salınımlı nikardipin** diğer seçeneklerdir. Nikardipin intravenöz olarak verilebilir; ancak gebelikte bu ilaçlarla ilgili deneyim ve veriler labetalol ve hidralazin'den daha sınırlıdır. Daha önce belir-

# KONUŞMA METİNLERİ

tildiği gibi, kan basıncında ani bir düşüş riskine sahip hızlı salınımlı oral nifedipinden uteroplasental perfüzyonda azalmaya ve baş ağrısına neden olabileceğinden kaçınılmalıdır. Nitrogliserin pulmoner ödem gelişmiş hipertansiyon tedavisi için bir seçenektir.

### 3. Preeklampsi

**Magnezyum sülfat**, Preeklampsili kadınlara nöbet profilaksisi için uygulanır. Magnezyum sülfat için en yaygın rejim intravenöz 15–20 dakikada verilecek 6 g yükleme doz, ardından saatte 2 gram sürekli infüzyon olarak idame yapılmasıdır. Retrospektif verilere bakıldığında 4,8-8,4 mg/dL'lik bir terapötik aralık konvülsiyonların önlenmesini sağlar. Magnezyuma postpartum 24 saat devam edilir, şiddetli preeklampsi veya eklampsisi olan kadınlarda ise postpartum 24-48 saat devam edilir. İntravenöz magnezyum sülfat kullanırken hastanın böbrek fonksiyonu bilinmeli, kronik böbrek hastalığı olan kadınlarda ilacı kesme açısından dikkatli olunmalıdır. Seri serum magnezyum seviyeleri yakından izlenmeli ve toksisiteyi önlemek için uygun ayarlamalar yapılmalıdır.

### 4. Gebelikte ve Laktasyonda Kaçınılması Gereken Antihipertansifler

**Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) ve direkt renin inhibitörleri** gebeliğin tüm trimesterlerinde kontrendikedir. Bu ilaçların gebeliğin ikinci yarısında kullanımı önemli renal anomaliler ve ve ilk trimester kullanımı fetal kardiyak anomaliler ile ilişkilendirilmiştir.

**Nitroprussid**, fetal siyanid zehirlenmesi olasılığı nedeniyle hamilelikte kaçınılmalıdır. Nitroprussid, acil durumda, refrakter şiddetli hipertansiyonun kontrolünde son çare olarak kullanılır ve kullanımı kısa bir süre ile sınırlandırılmalıdır.

Beta-adrenerjik blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri anne sütüne geçer. Ancak çoğu emzirme döneminde güvenli görünmektedir **Atenolol ve asebutolol** anne sütüne yaygın olarak geçer ve emzirilen infantlerde beta blokajı görülmüştür. Bu nedenle, 3 aydan küçük infant veya preterm infant emziren kadınlarda veya yüksek dozda ilaç kullanan kadınlarda kullanımları sınırlıdır. Propranolol, metoprolol ve labetalol infant dozun %2'sinden daha azı ile süte en düşük oranda geçerler ve infantlerde hiçbir olumsuz etki görülmemiştir. Emzirme döneminde karvedilol veya bisoprolol kullanımına ilişkin çok az veri bulunmaktadır.

**Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri** kaptopril ve enalapril, anne sütüne çok düşük seviyelerde geçer ve AAP tarafından emzirmede kullanıma uygun olarak değerlendirilir. Ancak, bu ilaçların hemodinamik etkilerine yeni doğanlar daha duyarlı olabilir, bu nedenle bu ilaçlara başlamanın yararı olası risklerinden daha ağır basmalıdır. **Anjiyotensin II reseptör blokerlerinin** emzirme döneminde kullanımına ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. **Diüretiklerin** kullanımı AAP tarafından emzirme ile uyumlu kabul edilir, ancak teorik olarak süt hacmini azaltabilir.

### Gebelik ve Laktasyon Döneminde İmmünsüpresif İlaç Kullanımı

#### A.Lupus Nefritli Hastalar

##### 1.Gebelikte kullanımına izin verilenler

**Glukokortikoidler**; gebelikte, prednizonun hastalığı kontrol etmede önerilen en düşük olası dozun kullanılması (10 mg/gün'den az) tavsiye edilir. Mümkünse sert damağın olduğu ilk trimesterde glukokortikoidlerden kaçınılmalıdır. Laktasyonda, prednizon dozu  $\geq 20$  mg ise doz sonrası ilk 4 saat anne sütünün atılması tavsiye edilir. Glukokortikoidler anne sütüne geçerler, ancak Amerikan Pediatri Akademisine göre (AAP) kullanım uyumludur. Birinci trimesterde glukokortikoid kullanımı yarık dudak ile ilişkilendirilmiştir. Gebelik sırasında glukokortikoid kullanımı erken membran rüptürü (EMR) ve intrauterin büyüme geriliği riskini artırabilir.

**Azatioprin (AZA) ve 6-merkaptopürin (6 MP)**; gebelikte AZA diğer immünsüpresif ajanlardan daha güvenli olabilir ve siklofosamid, siklosporin ve mikofenolat mofetilden daha çok tercih edilir. Dozu 2 mg/kg/gün'ü geçmemelidir. Laktasyonda AZA ve 6-MP anne sütüne geçtiklerinden laktasyon döneminde kullanımı önerilmez. Bu dönemde kullanımı konusunda olası faydaları ile olası riskleri karşılaştırılmalıdır. Böbrek nakilli hastalarla yapılan bir çalışmada AZA kullanan grupta düşük doğum ağırlığı, erken doğum, sarılık, solunumsal distress sendromu ve aspirasyon önemli ölçüde daha sık meydana gelmiştir.

**Siklosporin**; gebelikte kullanımı gerekli ise siklosporin minimum dozda uygulanmalı, ve anne kan basıncı ve böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. Mümkünse diğer ajanların kullanımı önerilir. laktasyonda kullanımı önerilmez. Siklosporin plasentadan geçer ve yenidoğanın serumunda doğumdan sonraki birkaç gün bulunabilir.

**Takrolimus**; gebelik süresince daha agresif immünsüpresyon için makul bir alternatiftir. Gerekli olduğunda, minimum dozda kullanılmalı, kan basıncı ve böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. Takrolimus genellikle laktasyonda tavsiye edilmez. Erken doğum ve malformasyon riskini artırabilir.

##### 2. Fetüs üzerine orta - yüksek riskte zararlı ilaçlar

**Siklofosamid (CYC)**; siklofosamid plasentayı geçer ve amniyotik sıvı içinde tespit edilebilir. Hayvan çalışmalarının-

# KONUŞMA METİNLERİ

da, egzoftalmi, yarık damak, iskelet anormallikleri, fetal rezorpsiyon gibi konjenital malformasyonlar ve büyüme geriliği gösterilmiştir. Embriyo toksisitesi riskinin en yüksek olduğu dönem birinci trimesterdir. Gebelikte ve laktasyonda kullanımı önerilmez.

**Mikofenolat mofetil (MMF);** gebelik sırasında mikofenolat maruziyeti dış kulak anomalileri, yarık dudak ve damak anomalileri, distal uzuvlarda, kalp, özofagus, böbrek ve sinir sistemi anomalileri gibi konjenital malformasyon riskinin artışı ile ilişkilidir. Ayrıca spontan düşükler bildirilmiştir. Gebelikte ve laktasyonda kullanımı önerilmez. . Lupus nefritli mikofenolat kullanan kadınlar gebelik planladıklarında mikofenolat gebe kalmadan 6 hafta önce kesilmelidir.

### 3. Bilinmeyen riskli ilaçlar

**Abatacept;** Gebelik ve laktasyon sırasında abatacept kullanımından , annenin sağlığı bu ilaca bağlı olmadıkça kaçınılmalıdır. Laktasyon döneminde hastalığın kontrolü diğer ilaçlarla sağlanabildikçe kullanımından kaçınılmalıdır.

**Rituximab;** Gebelik ve laktasyon sırasında rituksimab kullanımından , annenin sağlığı bu ilaca bağlı olmadıkça kaçınılmalıdır. Rituksimab umbilikal kord kanında yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır. Hayvan üreme çalışmaları, B hücrelerinde geçici azalma ve immünsupresyon yan etkisi gösterilmiştir.

### B.Böbrek Nakilli Hastalar

**Prednizon;** gebelik kategorisi C/D, hayvan üreme çalışmalarında kortikosteroidlerle yan etki gözlenmiştir. Gebelik boyunca kortikosteroidlerin kullanılmasına gerek duyulduğunda, etkin en düşük doz ve en kısa süre kullanılmalı, yüksek dozlardan özellikle ilk trimester kaçınılmalıdır. Bazı çalışmalar sistemik kortikosteroid kullanımı ile oral yarıklar, düşük doğum ağırlığı ve hipoadrenalizm arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Laktasyonda, üretici notları maternal sistemik kortikosteroid kullanımının anne sütü emen infant için yan etki (örn.gelişme geriliği, endojen kortikosteroid üretimini engelleme) olasılığına sahip olduğunu söyler. Bu nedenle annenin tedavisinin önemi gözönünde bulundurularak, emzirmeyi mi ilacı mı bırakmak gerektiği kararı verilmelidir. Emziren bebeğin ilaca maruz kaldığı endişesi varsa kimi kılavuzlar bebeğin maruziyetini en aza indirmek üzere annenin emzirmek için oral sistemik kortikosteroid alımını takiben 4 saat beklemesini önermektedir.

**Azatioprin;** gebelik kategorisi D olup hayvan üreme çalışmalarında kortikosteroidlerle yan etki gözlenmiştir. Azatioprin süte geçer. Buna bağlı olarak emziren infansta ciddi yan etkilere neden olabilir. Üretici notunda ilaç kullanırken emzirme önerilmez.

**Mikofenolat mofetil ve mikofenolik asid;** gebelik kategorisi D olup mikofenolat mofetilin gebelikte kullanımı, ilk trimester gebelik kaybına, yarık damak, yarık dudak, ekstremitelerde, kalp özofagus ve böbreklerde anomaliler gibi konjenital malformasyonlara neden olduğu için kontrendikedir. Spontan abortuslar bildirilmiştir. Doğurgan dönemdeki kadınlara doğum kontrolü ve gebelik planlama danışmanlık yapılmalıdır. Gebe kalmak isteyen böbrek nakli hastası için MMF'in azatioprin ile değiştirilmesi önerilir. ABD üreticileri laktasyonda emzirmeyi mi yoksa ilacı mı kesme (tedavi ve tedavi tamamlandıktan altı hafta sonrası boyunca) konusunda annenin tedavisinin önemi göz önüne alınarak karar verilmesini tavsiye eder.

**Modifiye veya modifiye olmayan siklosporin;** gebelik kategorisi C olup gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışma yoktur. Bununla birlikte siklosporinin gebelik süresince fetüs için olası risklerine bakarak anne için daha yararlı olduğu durumlar hariç kullanılmamalıdır. Günümüz kılavuzlarına bakıldığında gebe böbrek nakli hastaları için gebelik boyunca immünsüpresif tedavide siklosporinin kullanımına steroid ve azatioprin ile birlikte veya değil, devam edilebilir. Laktasyonda kullanımı genellikle tavsiye edilmez. Anne sütü emen infant üzerinde ciddi olası yan etki nedeniyle annenin tedavisinin önemi göz önünde bulundurularak siklosporini kesmek veya emzirmeyi bırakmak arasında bir karar verilmelidir.

**Sirolimus;** gebelik kategorisi C olup, Sirolimus hayvan çalışmalarında artan mortalite, düşük doğum ağırlığı, kemikleşmede gecikme ile embriyotoksosite ve fetotoksosite gösterildiğinden dolayı gebelikte kontrendikedir. Günümüz kılavuzları gebelikte sirolimus kullanımına karşıdır. Anne sütü emen infanlardaki ciddi yan etki olasılığına bağlı olarak, üretici laktasyonda emzirmeyi mi yoksa ilacı mı kesme konusunda annenin tedavisinin önemi göz önüne alınarak karar verilmesini tavsiye eder.

**Takrolimus;** gebelik kategorisi C olup takrolimus yalnızca olası faydası fetüs üzerine olası riskinden daha çok ise verilmelidir. Güncel kılavuzlar gebe böbrek nakli hastalarında immünsüpresif tedavide takrolimusa steroidler ve azatioprin ile birlikte veya birlikte değil devam edilebilir olarak belirtmişlerdir. Anne sütüne geçtiğinden laktasyonda önerilmez.

**Everolimus;** Gebelik kategorisi C olup gebelikte veya doğurgan dönemdeki kadınlarda kullanıldığında fetal riski belirlemek için mevcut kanıtlar sonuçsuz veya yetersizdir. İnfertiliteye neden olabilir. Doğurgan dönemdeki kadınlar tedavi öncesi aile planlaması seçeneklerini gözden geçirmelidir. Üretici tarafından tedavi sırasında ve son dozu

# KONUŞMA METİNLERİ

takiben 2 hafta boyunca emzirme tavsiye edilmez.

**Belatacept;** gebelik kategorisi C olup Belatacept sadece olası faydası fetüs için olası riske ağır basıyorsa verilmelidir. Laktasyonda emzirmeyi mi yoksa ilacı mı kesme konusunda annenin tedavisinin önemi göz önüne alınarak karar verilmelidir.

## Gebelik ve Laktasyon Döneminde Diyaliz Hastalarında İlaç Kullanımı

### 1. Antihipertansif İlaç kullanımı

Optimal tedaviye rağmen, annelerde şiddetli hipertansiyon ve prematürel riski artmıştır:

- Diüretikler, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) kullanmaktan kaçının.
- Kabul edilebilir antihipertansif ilaçlar labetalol, nifedipin XL, metildopa ve hidralazini içerir
- Diastolik kan basıncı 80 ile 90 mmHg arasında olmalıdır.

### 2. Diyalize Giren Kadınlarda Anemi Tedavisi

- Hemoglobin düzeyini en az 10 g/ dL'da tutmak için eritropoietin verilmelidir.
- Demir ve folik asit takviyesi yapılmalıdır (Tablo1.)

**Tablo 1.** Gebe diyaliz hastasında diyet takviyesi

		Tavsiye edilen günlük miktar		
		Gebe kadın	Emziren kadın	Gebelik ve laktasyonda maksimum dozlar
Suda çözünen vitaminler	C vitamini	85 mg	12 mg	2000 mg
	Tiamin	1.4 mg	1.4 mg	
	Riboflavin	1.4 mg	1.6 mg	
	Niasin	18 mg	17 mg	35 mg
	B6 vitamini	1.9 mg	2 mg	100 mg
	Folat	600 mcg	500 mcg	1000 mcg
	B12 vitamini	2.6 mcg	2.8 mcg	
Mineraller	Çinko	11 mg	12 mg	40 mg
	Kalsiyum	1000 mg	1000 mg	2500 mg
	Demir	27 mg	9 mg	45 mg
	Fosfor	700 mg	700 mg	4000 mg
	İyot	220 mcg	290 mcg	110 mcg

## REFERANSLAR

- Lexicomp Online®, Pediatric & Neonatal Lexi-Drugs®, Hudson: Lexi-Comp, Inc.; August 201
- DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC. Pregnancy and lactation: therapeutic considerations. In: Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 9th Ed. McGraw-Hill Education. 2014. <http://accesspharmacy.mhmedical.com.jerome.stjohns.edu:81/content.aspx?sectionid=45310514&bookid=689&Resultclick=2>.
- August P. Management of hypertension in pregnant and postpartum women. In: Lockwood CJ, Bakris GL, editors. UpToDate. Waltham: UpToDate. Accessed on 14 Aug 2016.
- Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122(5):1122.
- Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. N Engl J Med. 2011;365:439.
- Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, et al. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. Vasc Health Risk Manag. 2011;7:467-74.
- Falk RJ, Dall'Era M, Appel GB. Therapy of diffuse or focal proliferative lupus nephritis. In: Glasscock RJ, Rovin BH, editors. UpToDate. Waltham: UpToDate. Accessed on 17 Aug 2016.
- Berns JS, Glickman JG. Management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and pre-dialysis chronic kidney disease or end-stage renal disease. In: Lockwood CJ, Bakris GL, editors. UpToDate. Waltham:

# KONUŞMA METİNLERİ

UpToDate. Accessed on 14 Aug 2016.

9. Watnick S. Pregnancy and contraceptive counseling of women with chronic kidney disease and kidney transplants. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14(2):126–31.
10. August P, Vella J. Pregnancy in women with underlying renal disease. In: Pedley TA, Lockwood CJ, Garcia P, editors. *UpToDate.* Waltham: UpToDate. Accessed on 20 Aug 2016.
11. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;(17 Suppl 4):50–5. [PubMed 12091650].

# KONUŞMA METİNLERİ

## NSCLC'DE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

### DÜRIYE ÖZTÜRK

AFYON SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ RADYASYON ONKOLOJİSİ AD.

Metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserli (NSCLC) hastaların tedavisi, tarihsel olarak sistemik sitotoksik kemoterapilerle büyüyen veya bölünen hücreleri öldürerek uygulanmaya başlanmış, 2000'li yılların başlarından itibaren moleküler yolakların keşfiyle hedefe yönelik ajanların geliştirilmesine yol açmıştır. Bu ajanların sitotoksik ajanlara göre tercihen tümör hücreleri öldürebilecek olmaları, ancak normal hücrelere nispeten zararsız olmalarıdır. Hedefe yönelik tedavi, oral yoldan temin olabildiği gibi, monoklonal antikorlar veya küçük moleküller şeklinde intravenöz olarak da uygulanabilir.

Bazı NSCLC tümörlerinde, özellikle epidermal büyüme faktörü reseptöründeki (EGFR) mutasyonları veya anaplastik lenfoma kinaz (ALK) geninin veya c-ROS onkogen 1 (ROS1) geninin yeniden düzenlemeleri olmak üzere belirli tirozin kinazların onkojenik aktivasyonunun tanımlanması, paradigma değişimine ve hastalar için spesifik moleküler tedavilerin geliştirilmesine yol açtı. Ayrıca, metastatik ve ileri evre NSCLC 'li hastaların diğer alt kümeleri için kullanılabilir biyobelirteçleri ve tedavileri belirlemeye yönelik bir çabaya yol açmıştır. Ne yazık ki, genetik testi alan genişlemekte fakat adenokarsinomlu hastaların oranı düşük kalmaktadır ve bu nedenle, potansiyel olarak hedeflenebilir genetik değişiklikler konusunda farkındalığı artırmak önemlidir.

İleri NSCLC 'de hedefe yönelik tedavinin etkinliğini tahmin etmek için en faydalı biyobelirteçler, tümördeki somatik genom değişiklikleri, hücre büyümesi ve hayatta kalması için kritik olan proteinleri kodlayan genlerdeki kanser hücrelerinde meydana gelir. NSCLC 'de, onkojenik fenotipi korumak için çok daha az gerekli olan birçok başka tekrarlayan moleküler değişiklik tanımlanmıştır. Somatik genom mutasyonları tipik olarak konağın germline (kansere olmayan) genomunda bulunmaz ve genellikle birbirini dışlar (yani, bir kanserin birden fazla somatik genom mutasyona sahip olması olası değildir).

Somatik genom mutasyonları, kanserli olmayan bir hücrenin maligniteye evrimini başlatırlar. Bir benzetme, normal olarak işleyen bir hücrenin devresinde bazen açılan ve bazen kapatılan devre vardır, onkogen bağımlı bir kanser hücresinde, anahtar her zaman açık konumda kalır ve artık düzenlemeye tabi değildir. Hedefe yönelik tedaviler için hastaları seçmek için iyi biyobelirteçlerin seçimi ilaç anahtarı kapalı konuma getirirse hayatta kalmaz çünkü hücrenin yaşaması için sinyallerin akmasını sağlayan diğer mekanizmalar mevcut değildir.

İleri NSCLC 'de mutasyonları ve diğer anormallikler açısından tarama yöntemleri sürekli olarak gelişmektedir ve test için tek bir standart platform yoktur. Klinik olarak yararlı kılan özellikler, hızlı geri dönüş süresi (iki hafta veya daha az), maliyet verimliliği, klinik olarak mevcut örnekler üzerinde gerçekleştirilebilme yeteneği ve tek bir operatöre olan bağımlılığı ortadan kaldıran yarı otomasyondur. Yeni tanı konmuş skuamöz olmayan NSCLC hastaları için, başlangıçta EGFR ve ALK (Fluorescence in situ Hybridisation [FISH]) için test yapılması önerilir negatif ise bu testlere paralel olarak doku veya kan üzerinde yeni nesil DNA dizileme yapılabilir. Ek olarak, histolojiden bağımsız olarak tüm hastalarda programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PD-L1) IHC testini önerilir.

DNA dizilimi – Akciğer kanserinde mutasyonların klinik testleri, tek bir genin tüm uzunluğunu inceleyen genin dizilenmesi şeklinde tanımlanır, genellikle, geri dönüş <1 haftadır. Bununla birlikte, duyarlılık, diğer yöntemlerden daha düşüktür.

DNA aline özgü test :Alele özgü test, DNA'yı önceden tanımlanmış bir anormallik açısından analiz eder ve büyük ölçüde doğrudan sıralamanın yerini alır. Bazı merkezler bunu EGFR ve diğer anormallikleri değerlendirmek için kullanır. Ham DNA tipik olarak, mutasyona uğramış alel için arama yapılmadan önce polimeraz zincir reaksiyonları (PCR) kullanılarak amplifiye edilir, bu da nadir sinyallerin daha büyük bir hassasiyetle saptanmasına izin verir. Bu yöntem, daha hızlı (birkaç gün) ve daha ucuz olması bakımından, ileri teknolojiyi temsil eder. Ancak, yalnızca

# KONUŞMA METİNLERİ

önceden belirlenmiş hedefler tanımlanabilir. Bu nedenle, alel spesifik testler yeni anormallikleri belirlemek için kullanılamaz.

DNA ve RNA yeni nesil dizileme (NGS): NGS, doğrudan dizileme ve alel spesifik testlerin birçok eksikliğini giderir. Büyük ölçüde otomasyona, veri depolamaya ve hesaplamalı işlemeye dayanan, seyrek alellerin analizine ve çoklu genlerin ve hatta tüm genomların eşzamanlı değerlendirilmesine izin verir. Duyarlılık, kandaki birçok moleküler yeniden düzenlemeyi (dolaşan tümör DNA'sı [ctDNA]) tanımlamaya yetecek kadar yüksektir. Ayrıca, NGS, tarihsel olarak yalnızca FISH tarafından tanımlanacak olan intronik gen değişikliklerini sıklıkla tespit edebilir. Klinik pratiğimizde rutin olarak DNA NGS kullanılmakta, RNA tabanlı dizileme testleri daha rutin hale gelirse, gen füzyonlarını ve MET ekson-14 değişikliklerini saptamak için DNA tabanlı yöntemlere göre daha duyarlı olabilir.

Fluorescence in situHybridisation(FISH) :FISH tipik olarak translokasyonlar gibi gen yeniden düzenlemelerini ve amplifikasyonlar veya delesyonlar gibi diğer değişimleri, örneğin ALK veya c-ROS onkogen 1 (ROS1) yeniden düzenlemelerini tespit etmek için kullanılır. Yeniden düzenlemeleri tanımlamak, bir genin iki parçası parçalandığında ayrılan, farklı iki hibritleşen DNA saptamada kullanılır.

İmmünohistokimya (IHC) :IHC'nin rolü; ALK-pozitif NSCLC 'nin değerlendirilmesinde FISH'e duyarlı ve spesifik bir alternatif olarak kabul edilir ve çok güvenilir ve hızlıdır (bir gün). Akciğer kanserinde IHC, PD-L1 proteini boyamasını değerlendirmek için tek kesin yöntemdir, çünkü PD-L1 protein ekspresyonu, PD-L1 genindeki bilinen genomik değişikliklerle ilişkili görünmemektedir. NSCLC 'de kemoterapide birinci basamak tedavi seçeneklerini belirlemek için tümör genotiplendirmesine ek olarak tümör PD-L1 protein ekspresyonunda bakılmalıdır (1-2).

Sıvı(likit) biyopsiler:Moleküler tanılama katı tümör dokusu üzerinde gerçekleştirilirken, kan bazlı ve sıvı bazlı biyopsiler, daha az invaziv ve daha ucuz bir şekilde genotipleme fırsatı sağlamaktadırlar. Doku dizilimi için yetersiz tümör örnekleri ve tedavi süresince bir kanserin moleküler özelliklerini izleme şansı sunabilir veya adjuvan tedaviden sonra nüksü öngörebilir (3-5). Sıvı biyopsileri, akciğer kanserli hastaların kanında hücresiz ctDNA ve/veya dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC'ler) sıklıkla bulunmaktadır (6). Bu tür tahliller bir gün kadar kısa geri dönüş süresine sahip olsa da, genellikle EGFR, KRAS, BRAF ve ALK gibi sınırlı sayıda yaygın mutasyonu kapsarlar. NGS tabanlı plazma genotipleme kapsam olarak çok daha geniştir ancak sonuçların alınması bir ila üç hafta sürer. Genel olarak, bu yöntemlerin tümü oldukça spesifiktir, ancak, klinik olarak önemsiz olabilecek veya hematopoietik kök hücrelerde düşük seviyeli,klonal mutasyonları temsil edebilecek kadar düşük bir frekansta bulunan allelik değişiklikleri saptayabilir (6-8). Daha fazla veri ortaya çıktıkça, diğer moleküler anormallikleri değerlendirmek için sıvı biyopsilerin kullanımı daha yaygın hale gelecektir. Ancak ctDNAbazlı sıvı biyopsiler tümörün dolaşıma bırakabileceği çok küçük ve değişken miktarlarda DNA göz önüne alındığında, geleneksel biyopsilere kıyasla yanlış negatif olma şansının daha yüksek olmasıdır. Sıvı biyopsiler, hedeflenen ajanlara klinik yanıtı öngören sonuçlar verebilir, ancak duyarlılık yüzde 60 ila 80 arasında değişir (9-10). Kanda mutasyon tespiti, hastalığın yaygınlığı,kötüleşen performans durumu, prognoz ve daha fazla metastatik bölgenin varlığı hastalık özellikleri ile ilişkilendirilmiştir (11). Ayrıca, PD-L1 ekspresyonu testleri sıvı biyopsilerde yapılamaz.

EGFR mutasyonu: Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) tirozin kinazındaki mutasyonlar, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki NSCLC adenokarsinomlarının yaklaşık yüzde 15'inde gözlenir ve sigara içmeyenlerde daha sık görülür (12). Asya popülasyonlarında, EGFR mutasyonlarının insidansı, yüzde 62'ye kadar önemli ölçüde daha yüksektir (13). EGFR tirozinkinaz inhibitörlerinin (TKI'ler) kullanımı, katı doku biyopsilerinde veya sıvı biyopsilerde saptanan mutasyonların saptanmasına dayanır (14). Herhangi bir Klinik Laboratuvar İyileştirme Değişiklikleri (CLIA) sertifikalı laboratuvarlar EGFR mutasyonu, tespit edilebilir (15). İlerlemiş NSCLC 'de, EGFR mutasyonunun varlığı daha iyi bir prognoz sağlar ve EGFR TKI'lerine duyarlılığı nedeniyle, EGFR-pozitif NSCLC 'de kemoterapi ve immünoterapiden öncesi hedefe yönelik tedavi uygulanmalıdır. Birinci veya ikinci seri EGFR TKI ile tedavi edilen hastalar için, kazanılmış direnç mekanizmalarını tanımlamak için tekrar tümör veya sıvı biyopsiler uygundur. Bununla birlikte, birinci basamak osimertinib kullanımı, T790M direncinin gelişmesini büyük ölçüde önleyebilir (16).

ALK: Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) tirozin kinazı, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki NSCLC adenokarsinomları-

# KONUŞMA METİNLERİ

nın yaklaşık % 4'ünde bulunur ve sigara içmeyenlerde ve genç hastalarda daha sık görülür. ALK translokasyonları, FISH, IHC veya NGS paneli ile tanımlanabilir. İleri evre NSCLC 'de ALK geni pozitifliği, ALK TKI'lerine, crizotinib, seritinib, alektinib, brigatinib, lorlatinib duyarlılığı kuvvetle öngörür ve bu ajanlarla tedavi, hastalısız sağkalımı (PFS) önemli ölçüde uzatır.

ROS1 : c-ROS onkogen 1 (ROS1), diğer genler arasında genetik bir translokasyon yoluyla NSCLC 'lerin %1-2'sinde görev yapan bir reseptör tirozinkinazdır, en yaygını CD74'tür (17-18). ROS1-pozitif NSCLC klinik özellikler arasında adenokarsinom histolojisi, daha genç hastalar ve hiç sigara içmeyenler bulunur. ROS1, ALK için kullanılabenzer bir FISH tahlili veya bazı NGS panelleri ile tanımlanır. Başlangıç tedavide ROS1 tirozinkinaz, ROS1/MET inhibitörü crizotinib'in yanı sıra ROS1/tropomiyosin reseptör kinaz (TRK) inhibitörü entrectinib'e karşı oldukça duyarlıdır; Her iki ajan da kemoterapi almış ve tedavi görmemiş olanlar dahil olmak üzere ROS1 translokasyonu olan hastalar için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylıdır ve mümkün olduğunda her iki ajanın da birinci basamakta kullanılması uygundur (19). Sistemik hastalığıdaki etkinlik karşılaştırılabilir görünse de, intrakranial penetrasyon nedeniyle merkezi sinir sistemi (CNS) tutulumu olan hastalar için entrectinib tercih edilir (20). ROS1-pozitif NSCLC 'ler için krizotinibin kullanımını desteklemektedir (21). Krizotinib çalışmasında, ROS1 pozitif NSCLC 'li hastaların% 80'inde daha önce bir veya daha fazla kemoterapi rejimi almış, objektif yanıt oranı (ORR) % 72'dir. Medyan yanıt süresi 25 ay ve medyan PFS ve genel sağkalım (OS) sırasıyla 19.3 ve 51 aydır (22). ROS1-pozitif NSCLC 'li Doğu Asyalı hastada krizotinibin faz II çalışmasında benzer bir yanıt oranı gözlemlendi ve medyan PFS 15.9 ay oldu (23). Bununla birlikte, krizotinibte intrakraniyal penetrasyon sınırlıdır ve sıklıkla sadece CNS'de relapslar görülür. CNS metastazı olan veya olmayan ROS1 füzyon pozitif NSCLC 'li 161 hastayı içeren üç faz I veya II çalışmasında, entrectinib için ORR % 67, medyan PFS 15.7 ay ve 12 aylık OS %81'dir (22). Entrectinib genellikle iyi tolere edilse de, düşük sıklıkta konjestif kalp yetmezliği, çeşitli CNS yan etkileri, hepatotoksisite, iskelet kırıkları ve düzeltilmiş QT uzaması gibi yan etkilerle ilişkilidir ve bazı durumlarda doz modifikasyonları gerekli olabilir (22).

Krizotinibde ile tedavide progresyon sonrası tedavisi olarak lorlatinib'i önerilir. Diğer ALK inhibitörlerinde progresyondan sonra ALK-pozitif NSCLC'de onaylanan Lorlatinib, ROS1-pozitif NSCLC'de krizotinibe karşı kazanılmış direncin de üstesinden geliyor gibi görünmektedir. Daha önce ROS1 TKI tedavisi almış ROS1 pozitif NSCLC 'li faz I/II çalışmasında, lorlatinib tedavisi hem krizotinib kullanmamış hastalarda ORR% 62, bu hastalarda yanıtlara yol açmıştır. Önceden krizotinib maruziyeti olanlar arasında ORR %35'dir (24). Lorlatinib ile tedavide progresyon sonrası, hedeflenmemiş yaklaşımlara geçilir, ancak immünoterapiye yanıtlar çok nadirdir (25).

Diğer TKI'ler de ROS1-pozitif NSCLC vaka raporları, kabozantinibin krizotinibe dirençli hale gelen ROS1 transloke kanserlerde etkili olabileceğini düşündürmektedir (26). Ek olarak, seritinib de aynı aktiviteye sahiptir, ancak başka türlü krizotinibe karşı kazanılmış direncin üstesinden geldiği görülmemektedir. ROS1 pozitif NSCLC 'li hastalarda faz II çalışmasında, seritinib ile % 62 ORR, yanıt süresi 21 ay ve hastalık kontrol oranı % 81'dir (27). Medyan PFS 9.3 ay, daha önce krizotinib almamış hastalar için 19.3 aydır. Medyan OS 24 aydır. Beyin metastazı olan sekiz hastadan beşi hastalık kontrolü sağlandı. Alektinib ve brigatinib, ALK-pozitif NSCLC 'de etkili olmakla birlikte, ROS1 inhibitör aktivitesine çok az sahiptir. Ek olarak, araştırma ajanları repotrectinib ve DS-6051b, ROS1 NSCLC 'de erken faz klinik çalışmalarda ortaya çıkan sonuçlara sahiptir (28).

MET amplifikasyonu: MET, hepatosit büyüme faktörü için bir tirozinkinaz reseptörüdür. MET ekson-14 delesyon mutasyonu akciğer adenokarsinomlarının % 3'ünde ve nispeten sarkomatoid-histolojili NSCLC 'nin % 20'sinde bulunur. MET gen amplifikasyonunu tedavi görmemiş NSCLC 'nin % 2-4'ünü içerir. EGFR inhibitörlerine direnç kazanmış EGFR mutasyonlu tümörlerin % 20'sidir (29). Ekson-14 delesyon mutasyonu en yaygın olarak DNA veya RNA NGS ile bulunurken, MET amplifikasyonu FISH veya bazı NGS panelleri tarafından tespit edilebilir (31-32). MET ekson-14 delesyon mutasyonu, MET proteininin bozulmasını azaltarak onkogenik davranmasına neden olur. MET inhibitörü kapmatinib, FDA tarafından MET ekson-14 delesyon mutasyonu olan yetişkin hastalar için onaylanmıştır ve bu tür hastalar için immünoterapi ve/veya kemoterapi yerine ön planda kullanılması önerilir. Lokal ileri evre NSCLC 'li GEOMETRY-mono-1 çalışmasında, daha önce tedavi görmemiş olanlar arasında kapmatinib ile genel yanıt oranı % 68 ve medyan PFS 12.4 aydır; daha önce tedavi edilen 69 hasta arasında genel yanıt oranı % 41



# KONUŞMA METİNLERİ

ve medyan PFS 5,4 aydı (33). Tedaviye bağlı en yaygın yan etkiler arasında periferik ödem % 43, bulantı % 34, kreatinin artışı % 18 ve kusma % 19 yer aldı. Tepotinib de umut verici sonuçlar göstermiştir. NSCLC ve MET ekson-14 delesyon mutasyonu olan 152 hastalık faz II çalışmasında, tepotinib ile genel yanıt oranı % 46, medyan yanıt süresi ise 11 aydı (34). Periferik ödemde 3. derece veya daha yüksek toksite %7'di(34).

Crizotinib, ALK ve ROS1'i inhibe etmenin yanı sıra başka bir güçlü MET inhibitörüdür. Crizotinib ile tedavi edilen MET'li NSCLC 'li 65 hastadan, ORR % 32, medyan PFS 7.3 ay ve yanıt süresi 9.1 ay idi (35). MET inhibitörleri glesatinib ve savolitinib de klinik deneylerde test edilmektedir.

**MET amplifikasyonu :**Yüksek seviyeli MET amplifikasyonu olanlar (gen kopya sayısında [GCN] veya MET/CEP oranında >5 kat artış), kemoterapi , immünoterapide ilerleme gösterenler de veya MET amplifikasyonu DNA NGS testi ile müspet olanlarda, sonraki basamak tedavi olarak bir MET inhibitörü Capmatinib veya crizotinib ile tedavi önerilir. Bununla birlikte, bu ajanlar FDA tarafından bu endikasyon için henüz onaylanmamıştır ve amplifikasyon seviyesini ve tedavi için uygun eşikleri belirlenmemiştir.Capmatinib daha önce iki veya daha fazla sistemik tedavi almış MET amplifikasyonlu NSCLC 'li faz I çalışmasında, MET GCN  $\geq 6$  olan genel yanıt oranı % 47, medyan PFS ile 9.3 aydır (36). Orta MET amplifikasyonu olanlar (>2.2 -<4 MET/CEP 7 oranı) % 14'lük bir yanıt oranına ve 1.9 aylık PFS'ye sahipti. Düşük MET amplifikasyonu olanlar (1.8 -  $\leq 2.2$  MET/CEP7 oranı) yüzde 33'lük bir yanıt oranına ve 1.8 aylık PFS'ye sahipti. Artan MET ekspresyonu, MET hedefli ilaçlara yanıtı öngörebilir, ancak aynı zamanda genel olarak daha kötü bir prognoz ile ilişkili gibi görünmektedir (37).

**RET:**Transfeksiyon sırasında yeniden düzenlenen gen (RET), medüller tiroid kanserinde sıklıkla değişici hücre yüzeyi tirozinkinaz reseptörünü kodlar. RET, adenokarsinomların % 1- 2'sinde tanımlanmıştır, gençlerde ve sigara içmeyenlerde daha sık görülür (38). FISH veya NGS ile tespit edilebilir. RET inhibitörleri selpersatinib ve prasetinib, RET füzyon pozitif NSCLC 'li ileri evre erişkin hastalar için FDA tarafından onaylanmıştır. Bu ajanlar kemoterapi ve immünoterapi sonrası sırada kullanımı uygundur. Faz I/II LIBRETTO-001 çalışmasında, daha önce tedavi görmemiş 39 RET füzyon pozitif NSCLC hastası arasında, selpercatinib ile genel yanıt oranı % 85, yanıtların % 90'ı en az altı ay sürmüştür (39). Daha önce platin kemoterapi ile tedavi edilen 105 hastada genel yanıt oranı % 64, medyan yanıt süresi 18 ay oldu. Selpersatinib beyin metastazı olan hastalarda da aktivite göstermiştir. Hastaların % 45'inde ciddi advers reaksiyonlar %2'sinde 3.- 4. derecede ve % 14 hipertansiyon, %8, pnömoni, %3 ishal ve % 5'inde ölümcül yan etkiler oluşturmuştur. Cabozantinib, vandetanib, alectinib ve sunitinib, belirli durumlarda selpercatinib ve pralsetinib'e alternatif olarak faydalı olabilen çok hedefli RET inhibitörleridir. NSCLC 'da RET pozitif olan hastalarda vandetanib, sunitinib ve alectinib'e verilen yanıtları da tanımlamıştır (40). RET pozitif NSCLC 'li 165 hastanın retrospektif çalışmasında, cabozantinib, vandetanib ve sunitinibe yanıt oranları sırasıyla yüzde 37, 18 ve 22 idi (41).

**BRAF mutasyonu:** BRAF, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolunu aktive eden Kirsten sıçan sarkom viral onkogen homologunun (KRAS) sinyal aracıdır. Aktive edici BRAF mutasyonları, NSCLC 'lerin % 1 ila 3'ünde gözlenmiştir ve genellikle sigara içme öyküsü ile ilişkilidir (42-43). Melanomda olduğu gibi ekson 15'in V600 pozisyonunda veya bu alanın dışında meydana gelebilirler ve tipik olarak polimeraz zincir reaksiyonları (PCR) dizilimi veya NGS yöntemleri kullanılarak saptanırlar. V600 BRAF mutasyonlu hastalar, V600 olmayan BRAF mutasyonlu hastalara göre daha iyi prognoza sahip gibi görünmektedir (42). TKI'lere duyarlılık geleneksel olarak BRAF mutasyonlarını V600 veya V600 olmayan olarak ayırmaya yönlendirirken, BRAF mutasyonlarını MAPK yolu üzerindeki fonksiyonel etkilerine göre kategorize eden bir sınıflandırma şeması (sınıf I - III) de önerilmiştir (44). Ortamda, yapısal olarak aktif bir RAF kinaz üreten V600 mutasyonları, sınıf I olarak kategorize edilir. V600 olmayan mutasyonlar, RAF kinazın aktif veya ölü formlarını üretmelerine bağlı olarak, sırasıyla, sınıf II veya III olarak sınıflandırılır. BRAF mutasyonlu NSCLC 'li 236 hastada yapılan ayrı bir çalışma, V600 ve V600 olmayan mutasyonları olan hastalar arasında benzer farklılıklar bildirmiştir (45). V600 mutasyonu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, V600 mutasyonu olanlar da daha düşük CNS metastaz oranlarına sahiptir. Kemoterapi ile progresyon gösteren BRAF V600 mutasyonlu NSCLC hastaları için, dabrafenib+trametinib kombinasyonu FDA tarafından onaylanmıştır. Bununla birlikte, küçük faz II çalışmalarda gözlemlenen yanıt oranları ve PFS göz önüne alındığında, bu tür hastalarda immünoterapi ve/veya kemoterapi yerine bu ajanların endikasyon dışı kullanımını önerilir. Küçük moleküllü oral kullanılan TKI'ler

# KONUŞMA METİNLERİ

vemurafenib, dabrafenib ile BRAF inhibisyonu başlangıçta BRAF V600-mutant NSCLC 'nin tedavisinde etkili gibi görünse de (46), sonraki denemeler BRAF ve MEK inhibitörleri tercih edilen tedavide dabrafenib ile trametinib endikasyon için FDA tarafından onaylanmıştır. Daha önce tedavi edilmiş, BRAF V600E mutasyonlu ileri evre NSCLC 'li faz II çalışmada, dabrafenib + trametinib kombinasyonu, hastada ORR % 63'lük PFS 9.7 aydır (47).

NTRK füzyonu: Üç tropomiyozin reseptör kinazından (TRK) birini içeren füzyonlar birçok tümör tipinde ortaya çıkar ve NSCLC 'de çok nadirdir %1 altındadır. Oral TRK inhibitörü larotrektenib, ileri evre tümörler için ve Entrectinib başka TRK inhibitörü FDA onaylıdır, Larotrektenib bir nörotrofik reseptör tirozinkinaz (NTRK) gen füzyonu barındırır, bilinen bir edinilmiş direnç mutasyonu içermez (48). Entrectinib, ilerlemiş, NTRK-pozitif NSCLC 'li hastalarda, ya birinci basamakta ya da sonraki tedavide larotrektenib ya da entrectinib önerilir. Larotrektenib'in etkinliği, TRK füzyon pozitif maligniteleri olan faz I/II çalışmasının bir analizinde, genel yanıt oranı %79'du (49).

RAS mutasyonları : RAS onkogen ailesi orijinal olarak sıçan sarkomu(ras) indükleyen retrovirüs çalışmasıyla tanımlanmıştır ve Kirsten sıçan sarkomu viral onkogen homologu (KRAS), nöroblastom sıçan sarkomu viral onkogen homologu (NRAS) ve Harvey sıçan sarkomu viral onkogen homologları (HRAS) (50). Aktive edici KRAS mutasyonları Amerika Birleşik Devletleri'ndeki akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık % 20-25'inde gözlenir ve genellikle sigara içme ile ilişkilidir (51). RAS mutasyonunun varlığı, erken evre NSCLC 'li hastalarda OS üzerinde sınırlı bir etkiye sahip gibi görünmektedir (52), NRAS, sigara içmeyle ilişkili olarak KRAS'a homologdur ve NSCLC 'lerin yaklaşık % 1'inde mutasyonlar gözlenmiştir (53). NSCLC da KRAS mutasyonlarının neredeyse % 50'sini oluşturan KRAS G12C mutasyonunu spesifik olarak hedefleyen çoklu ajanlar ortaya çıkmıştır. Sotorasib birkaç ilaç etkileşimine sahiptir ve tipik olarak proton pompası inhibitörleri, H2-reseptör antagonistleri ve güçlü sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) indükleyicileri ve belirli CYP3A4 substratları ve P-gpsubstratları ile birlikte uygulanmamalıdır. Sotorasib, daha önce tedavi görmüş faz I çalışmasında alt grupta % 32'si çeşitli dozlarda doğrulanmış yanıt ve % 88'i hastalık kontrolüne sahipti, PFS 6.3 aydı (54). Adagrasib, bu grupta KRAS inhibisyonuna karşı direnç mekanizmaları tanımlanmıştır, G12C olmayan KRAS mutanti NSCLC için umut verici birkaç tedavi olabilir. Doseksel ile kombinasyon halinde oral MEK inhibitörü selumetinib ile yapılan bir faz III deneyinin sonuçları, MEK inhibitörü stratejisinin faydasını göstermiştir (55).

HER2 mutasyonu: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2 [ERBB2]), bir EGFR ailesi reseptörü tirozin kinazdır. HER2'deki mutasyonlar, NSCLC tümörlerinin yaklaşık yüzde 1 ila 3'ünde PCR veya NGS kullanılarak tespit edilmiştir (56). Bu tümörler ağırlıklı olarak adenokarsinomlardır, hiç sigara içmeyenler arasında daha yaygındır ve bu hastaların çoğu kadındır. HER2 ekson-20-insersiyon mutasyonu olan hastalar için, anti-HER2 tedavisi trastuzumab bazlı antikor-ilaç konjugatı (ADC) endikasyon dışı tedavi daha sonraki bir seçenek olarak düşünülebilir. ERBB2 hedefli tedaviler alan 65 hastadan oluşan bir seride genel yanıt oranı % 51'di. Kemoterapi ile birlikte trastuzumab alanlar ve afatinib alanlar için yanıt oranları sırasıyla %50 ve 18, hastalık kontrol oranları % 75 ve 64 ve PFS 5.1 ve 3.9 aydı (57). HER2 hedefli diğer birçok küçük molekül üzerinde çalışılmaktadır.

Bu çalışmalar, akciğer kanserinde moleküler profillemenin büyük ölçekli kullanımıyla sağlanan potansiyel klinik faydanın ve prognostik faydanın altını çizmektedir.

## Kaynaklar

1. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. J Mol Diagn 2018; 20:129
2. Leigh NB, Rekhtman N, Biermann WA, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists /International Association for the study of lung cancer /association for molecular pathology guideline. J Clin Oncol 2014; 32:3673
3. Corcoran RB, Chabner BA. Application of Cell-free DNA Analysis to Cancer Treatment. N Engl J Med 2018; 379:1754

# KONUŞMA METİNLERİ

4. Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature* 2017; 545:446
5. Zugazagoitia J, Ramos I, Trigo JM, et al. Clinical utility of plasma-based digital next-generation sequencing in patients with advanced-stage lung adenocarcinomas with insufficient tumor samples for tissue genotyping. *Ann Oncol* 2019; 30:290
6. Haber DA, Velculescu VE. Blood-based analyses of cancer: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Cancer Discov* 2014; 4:650
7. Oxnard GR, Paweletz CP, Sholl LM. Genomic Analysis of Plasma Cell-Free DNA in Patients With Cancer. *JAMA Oncol* 2016
8. Hu Y, Ulrich BC, Supplee J, et al. False-Positive Plasma Genotyping Due to Clonal Hematopoiesis. *Clin Cancer Res* 2018; 24:4437
9. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, et al. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34:3375
10. Sacher AG, Paweletz C, Dahlberg SE, et al. Prospective Validation of Rapid Plasma Genotyping for the Detection of EGFR and KRAS Mutations in Advanced Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2016; 2:1014
11. Wu YL, Sequist LV, Hu CP, et al. EGFR mutation detection in circulating cell-free DNA of lung adenocarcinoma patients: analysis of LUX-Lung 3 and 6. *Br J Cancer* 2017; 116:175
12. Kawaguchi T, Koh Y, Ando M, et al. Prospective Analysis of Oncogenic Driver Mutations and Environmental Factors: Japan Molecular Epidemiology for Lung Cancer Study. *J Clin Oncol* 2016; 34:2247
13. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol* 2014; 9:154
14. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, et al. Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *J Clin Oncol* 2018; 36:1631
15. List of cleared or approved companion diagnostic devices (in-vitro and imaging tools). US Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/invitrodiagnostics/ucm301431.htm> (Accessed on September 13, 2019).
16. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:113
17. Rimkunas VM, Crosby KE, Li D, et al. Analysis of receptor tyrosine kinase ROS1-positive tumors in non-small cell lung cancer: identification of a FIG-ROS1 fusion. *Clin Cancer Res* 2012; 18:4449
18. Chin LP, Soo RA, Soong R, Ou SH. Targeting ROS1 with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7:1625
19. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021; 39:1040
20. Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39:1253
21. Patil T, Smith DE, Bunn PA, et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol* 2018; 13:1717
22. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol* 2019; 30:1121
23. Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36:1405
24. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:1691
25. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a

# KONUŞMA METİNLERİ

- multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:1691
26. Chong CR, Bahcall M, Capelletti M, et al. Identification of Existing Drugs That Effectively Target NTRK1 and ROS1 Rearrangements in Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23:204
  27. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol* 2017; 35:2613
  28. Katayama R, Gong B, Togashi N, et al. The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. *Nat Commun* 2019; 10:3604
  29. Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:20932
  30. Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res* 2011; 17:1169
  31. Camidge DR, Ou SHI, Shapiro G, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2014;32
  32. Spigel DR, Ervin TJ, Ramlau RA, et al. Randomized phase II trial of Onartuzumab in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:4105
  33. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:944
  34. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med* 2020; 383:931
  35. Drilon A, Clark JW, Weiss J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med* 2020; 26:47
  36. Schuler M, Berardi R, Lim WT, et al. Molecular correlates of response to capmatinib in advanced non-small-cell lung cancer: clinical and biomarker results from a phase I trial. *Ann Oncol* 2020; 31:789
  37. Nakamura Y, Niki T, Goto A, et al. c-Met activation in lung adenocarcinoma tissues: an immunohistochemical analysis. *Cancer Sci* 2007; 98:1006
  38. Mukhopadhyay S, Pennell NA, Ali SM, et al. RET-rearranged lung adenocarcinomas with lymphangitic spread, psammoma bodies, and clinical responses to cabozantinib. *J Thorac Oncol* 2014; 9:1714
  39. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:813
  40. Drilon A, Wang L, Hasanovic A, et al. Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. *Cancer Discov* 2013; 3:630
  41. Gautschi O, Milia J, Filleron T, et al. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol* 2017; 35:1403
  42. Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, et al. Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with BRAF mutations. *Ann Oncol* 2014; 25:138
  43. Litvak AM, Paik PK, Woo KM, et al. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. *J Thorac Oncol* 2014; 9:1669
  44. Yao Z, Yaeger R, Rodrik-Outmezguine VS, et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. *Nature* 2017; 548:234
  45. Dagogo-Jack I, Martinez P, Yeap BY, et al. Impact of BRAF Mutation Class on Disease Characteristics and Clinical Outcomes in BRAF-mutant Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2019; 25:158
  46. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Non melanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2015; 373:726
  47. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. An open-label phase II trial of dabrafenib (D) in combination with trametinib (T) in patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC; BRF113928). *J Clin Oncol* 2016; 34
  48. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and

# KONUŞMA METİNLERİ

Children. N Engl J Med 2018; 378:731

49. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol 2020; 21:531
50. Kirsten WH, Mayer LA. Morphologic responses to a murine erythroblastosis virus. J Natl Cancer Inst 1967; 39:311
51. O'Byrne KJ, Gatzemeier U, Bondarenko I, et al. Molecular biomarkers in non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis of data from the phase 3 FLEX study. Lancet Oncol 2011; 12:795
52. Shepherd FA, Domerg C, Hainaut P, et al. Pooled analysis of the prognostic and predictive effects of KRAS mutation status and KRAS mutation subtype in early-stage resected non-small-cell lung cancer in four trials of adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2013; 31:2173
53. Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. Ann Oncol 2011; 22:2616
54. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. N Engl J Med 2020; 383:1207
55. Jänne PA, van den Heuvel MM, Barlesi F, et al. Selumetinib Plus Docetaxel Compared With Docetaxel Alone and Progression-Free Survival in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The SELECT-1 Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 317:184
56. Pillai RN, Behera M, Berry LD, et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: A report from the Lung Cancer Mutation Consortium. Cancer 2017; 123:4099
57. Mazières J, Barlesi F, Filleron T, et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. Ann Oncol 2016; 27:281

# KONUŞMA METİNLERİ

## GASTRİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

**EBRU KARCI**

BAĞCILAR MEDİPOL MEGA ÜNİVERSİTE HASTANESİ TIBBİ ONKOLOJİ

Gastrik nöroendokrin tümörler (G-NET), tüm gastrik tümörlerin %1.8'ini oluşturur (1) ve gastrik mukozadaki enterokromaffin hücrelerden köken alır. G-NET, karsinoid tümör yerine gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (GEP-NET) olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflamasında yer almaktadır (2). Nadir görülen bu tümörlerin standardize edilmesi ve prognozu hakkında bilgi edinebilmek için en son WHO 2019 yılında yeni sınıflama bildirdi (2). (Tablo-1). Bu sınıflama tümörün diferansiyasyonuna, mitoz oranına, ve Ki-67 indeksine göre yapıldı. Tümörler iyi, orta ve kötü diferansiye olarak 3'e ayrıldı. Buna göre Ki-67 indeksi <3 ve mitoz <2/10 HPF (high power field, 0.2mm<sup>2</sup>) düşük (low) grade (Grade1), Ki-67 indeksi 3-20 ve mitoz 2-20/10 HPF orta (intermediate) grade (Grade2), Ki-67 indeksi >20 ve mitoz >20 HPF yüksek grade (Grade3) olarak tanımlandı (2).

**Tablo-1(2)**

Terminoloji	Diferansiyasyon	Grade	Mitotik İndeks	Ki-67(%)
NET, G1	İyi diferansiye	Düşük	<2	<3
NET, G2	İyi diferansiye	Orta	2-20	3-20
NET, G3	İyi diferansiye	Yüksek	>20	>20
NEC, küçük hücreli tip	Kötü diferansiye	Yüksek	>20	>20
NEC, büyük hücreli tip	Kötü diferansiye	Yüksek	>20	>20
MİNEN	İyi veya kötü diferansiye	Değişken	Değişken	Değişken

NEC: Nöroendokrin karsinom

MİNEN: Mix nöroendokrin nonnöroendokrin neoplazi

Gastrik NET'ler klinik davranış ve prognoza göre 3 subtipe ayrılır (3,4). (Tablo-2)(5). Bu tiplendirme gastrik patofizyolojiye göre yapılmaktadır. Alınan besinler mideye ulaştıktan sonra antrumda bulunan G hücreleri tarafından gastrin sentezlenir. Gastrin, enterokromaffin hücrelerini ve hidroklorik asit salgılayan parietal hücreleri uyarır. Asit salgısı midede yeterli düzeye eriştikten sonra D hücreleri tarafından somatostatin salgılanır. Somatostatin, gastrin salgılanmasına engel olur ve sistem dengelenerek aşırı asit sekresyonunun önüne geçilir (6). GNET tümörlerini anlamak için bu mekanizmayı bilmek gerekir. Örneğin, aklorhidria'da (midede asit salgılanması yetersizliği) G hücreleri asit salgısını arttırmak için yüksek miktarda gastrin salgırlar ve hiperplaziye uğrar, aynı şekilde kontrolsüz asit salgısının eşlik ettiği Zollinger-Ellison Sendromunda (ZES) da artmış gastrin düzeyi enterokromaffin hücrelerini uyarak nöroendokrin tümör gelişimine neden olabilir. Tablo-2(5) 'de GNET'lerin klinik sınıflaması yer almaktadır.

**Tablo-2(5)**

Özellikler	Tip1	Tip2	Tip3
Görülme sıklığı%	%70-80	%5-10	%10-15
İlişkili Hastalıklar	Atrofik gastrit Helicobacter Pylori	Gastrinoma MEN1	Yok
Gastrik Ph	Yüksek >4	Düşük <2	Normal
Serum Gastrin	Yüksek	Yüksek	Normal
Metastaz riski	%2-5	%10-30	%50-100

### KLİNİK SINIFLAMA

TİP1: GNET'lerin %70-80 oranı bu grupta yer alır (4). Sıklıkla kronik atrofik gastrit ve pernisiyöz anemi ile ilişkilidir (4). Hasarlanmış parietal hücreler nedeni ile aklorhidri görülür ve G hücrelerinden gastrin salgınır (7,8). Endoskopik olarak, tümörler genellikle 1 cm'den küçüktür, sıklıkla çokludur ve küçük bir merkezi ülserasyon ile polipoid

# KONUŞMA METİNLERİ

lezyonlar olarak görünebilir. Tümörler enterokromaffin benzeri (ECL) hücrelerden türer. Kabul gören hipotez, ECL hücrelerinin, atrofik gastritli hastalarda meydana gelen yüksek gastrin seviyeleri tarafından kronik stimülasyondan sonra NET'lere dönüştüğüdür. Bu, bazen önerilen antrektomi ile gastrik NET'lerin gerilemesi gözlemlenmektedir. ECL transformasyonunda gastrinin önemi, feedback kaybı nedeniyle hipergastrinemi ile ilişkili yüksek dozlarda proton pompa inhibitörleri (PPI) ile tedavi edilen bazı hayvanlarda midede ortaya çıkan NET'lerin geliştiği gözlemlenir(9). Bununla birlikte, insanlarda PPI kullanımı ile mide NET'lerinin gelişimi arasında bir bağlantı kurulamamıştır. Kronik atrofik gastrit ile ilişkili mide NET'leri olan hastalar genellikle 60'lı veya 70'li yaşlarda karın ağrısı veya anemi için endoskopik değerlendirme sırasında teşhis edilir(4). Genellikle nonfonksiyonel tümörlerdir. Bu tümörler genellikle yavaş seyirli ve genellikle iyi huyludur. Metastazlar, 2 cm'den küçük tümörlerin yüzde 10'undan azında, ancak daha büyük tümörlerin yaklaşık yüzde 20'sinde görülür(10).

**TİP 2:** GNET'lerin %5-10'unu oluşturur. Etiyolojisinde Tip1' de olduğu gibi hipergastrenemi vardır ama nedeni Zollinger-Ellison Sendromu(ZES) ve Multipl Endokrin Neoplazm 1(MEN1) gibi hipersekretuar hastalıklardır. Tip2 tümörlerin davranışları Tip1 GNET'ler ile benzer olup multifokal ve genelde yavaş seyirlidir(11).

**TİP 3:** Tip 3 gastrik NET'ler, atrofik gastrit, Zollinger-Ellison sendromu veya MEN1 sendromunun yokluğunda ortaya çıktıkları için sporadik NET'ler olarak bilinirler. Gastrik NET'lerin yaklaşık yüzde 20'sini oluştururlar ve en agresif olanlardır; rezeksiyona gelen hastaların yüzde 65'inde lokal veya hepatik metastazlar mevcuttur (3,11). Tip 1 ve 2 tümörlerin aksine, tip 3 gastrik NET'li hastalarda açlık serum gastrin seviyesi genellikle normaldir.

## **TANI:**

İyi diferansiyel NET'ler genellikle peptitleri, aminleri ve diğer molekülleri salgılama yeteneklerini korur. Fonksiyonel NET'ler, çeşitli klinik sendromlara yol açabilen hormonlar ve vazoaaktif maddeler üretme eğilimine sahip olanlar olarak tanımlanır(12,13). Kromogranin A, pankrestatin ve pankreatik polipeptit gibi hormonal olmayan salgı ürünleri sıklıkla hem fonksiyonel hem de fonksiyonel olmayan NET'ler tarafından üretilir ve dolaşımdaki serum tümör belirteçleri olarak bakılabilir(14). Bu hormonal ve hormonal olmayan peptit belirteçlerine ek olarak, belirli tedavilerden fayda sağlamak için prognostik ve potansiyel olarak öngörücü olan yeni dolaşımdaki RNA bazlı testler geliştirilmiştir. Ayrıca Tip1 ve 2 'de serum gastrin seviyeleri yüksekken Tip3 'de normal beklenir.

Yaygın görüntüleme modaliteleri arasında bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) taramalarının yanı sıra somatostatin reseptörü tabanlı tanınal görüntüleme (Indium-111 pentetrotid görüntüleme [OctreoScan] veya galyum Ga-68 DOTATATE (veya galyum Ga-68 DOTATOC veya bakır Cu-64 DOTATATE) pozitron emisyon tomografisi [PET]/CT taraması bulunur. Mümkün olduğunda, Ga-68 DOTATE PET/CT veya diğerleri Octreotid Scan'e tercih edilir. Tanıda endoskopik biopsi altın standarttır. Endoskopik ultrason nispeten büyük tümörlerde gastrik duvar invazyonu ve lenfadenopati tayini için kullanılabilir.

## **ENDOSKOPIK TEDAVİ:**

Endoskopik tedavi daha çok Tip 1 ve lokalize Tip 2 GNET için uygulanır. Bu tedavi konusunda randomize kontrollü çalışma olmaması nedeni ile fikir birliği yoktur (15,16). Endoskopik ultrason (EUS) tümör invazyonu ve lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi için kullanılan etkin bir yöntemdir.

Tip1 GNET de 10mm'ye kadar lezyonlarda metastatik potansiyel olmadığı kabul edilir (17). Avrupa Nöroendokrin Tümör Cemiyeti (ENET), daha az invaziv olarak , tümör boyutu>10mm, muskularis propria invazyonu ve lenf nodu tutulumu olmayan Tip1 tümörlerin endoskopik rezeksiyonunu önermektedir(16). NCCN(National Comprehensive Cancer Network) klavuzu ise daha genel olarak en belirgin tümörün rezeksiyonunun çıkarılmasını önermektedir(15). Ancak klavuzlar bu tümörlerin yıllık yada 2 yıllık aralıklarla endoskopik takibi konusunda hemfikiridir.

Tip2 GNET'de EUS'un daha fazla rolü vardır. Özellikle Tip2'nin etiyolojisine neden olabilecek pankreatik lezyonun belirlenmesine yardımcı olur. Hem NCCN hem ENET kılavuzları Tip2 GNET'de endoskopik rezeksiyonu önermektedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Tip3 GNET’de öncelikle metastaz ve EUS ile lenfadenopati varlığı araştırılmalı, eğer metastaz ve lenfadenopati tespit edilmezse endoskopik veya cerrahi rezeksiyon önerilir.

## SİSTEMİK TEDAVİ:

Tip1 ve 2 GNET’de somatostatin analogları kullanılan hastalarda, serum gastrin seviyelerinin düştüğü ve enterokromaffin hücrelerin sayıca azaldığı biliniyordu(18,19). Birkaç küçük prospektif çalışmada da somatostatin analoglarıyla gastrin düzeyleri azaltılarak tümörlerde regresyon hatta tam remisyon sağlandığı ve tedavi başarısında birkaç yıl sürdüğü gösterildi(20,21). Somatostatin tedavisi daha çok, endoskopik olarak rezeke edilemeyen multifokal tümörlerde, lenf nodu metastazı yapmış ve/veya tekrarlayan endoskopik rezeksiyonlar sonrası nüks etmiş hastalarda kullanılmaktadır(22).Ancak somatostatin analoglarının etkilerinin uzun sürmediğini,tedavi kesildikten sonra gastrin seviyelerinin kısa sürede normalin üzerine çıktığı (rebound etki) ve hızlı tümör rekürrensini geliştirdiğini gösteren çalışmalarda vardır(23-25). Buna rağmen ilaç kesilmesi sonrası nüks eden tümörlerde tekrar tedavi verildiğinde cevap alındığı görülmüştür(25). Sonuçta iyi diferansiye nöroendokrin tümörlerde cerrahi rezeksiyon yapılamayacak lokal ileri ve metastatik hastalarda sistemik tedavi olarak somatostatin analogları ve everolimus seçenekler arasındadır. Bu tümörlerin nispeten uzun sağ kalımları dikkate alındığında tedaviyi belirlerken multidisipliner yaklaşımın büyük önemi vardır. Bu nedenle karaciğer metastatik hastalara karaciğere yönelik ablatif tedaviler (RFA, kriyoterapi vb), hepatic arter embolizasyonu, somatostatin reseptörü pozitif tümörlerde peptid reseptör radionükleotid tedaviler (teranostik tedavi) uygulanabilecek tedavilerdir(26,27).İyi diferansiye GNET’de kemoterapi etkinliği oldukça sınırlıdır. İyi-diferansiye tümörlerde kemoterapi rejimleri arasında etkinliği karşılaştıracak randomize kontrollü çalışmada bulunmamaktadır. Bununla beraber kötü diferansiye nöroendokrin karsinomlarda platin içeren kemoterapi rejimleri tercih edilir(15,28,29).

## KAYNAKLAR

1. Hou W, Schubert ML:Treatment of gastric carcinoids. Current treatment options in gastroenterology 10:123-133, 2007
2. Klimstra DS, Kloppell G, La Rosa S, Rindi G. Classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019. p.16.
3. Bordi C . Endocrine tumours of the stomach, Pathol Res Pract. 1995;191(4):373.
4. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type.Ann Surg. 2005;242(1):64.
5. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al: Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. Gastroenterology 104:994-1006, 1993
6. Burkitt M, Pritchard D: Pathogenesis and management of gastric carcinoid tumors. Alimentary pharmacology & therapeutics 24: 1305-1320, 2006
7. Gladdy RA, Strong VE, Coit D, et al: Defining surgical indications for type 1 gastric carcinoid tumor. Annals of surgical oncology 16:3154,2009
8. Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al: Current status of gastrointestinal carcinoids. Gastroenterology 128:1717-1751, 2005.
9. Havu N, Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. Digestion. 1986;35 Suppl 1:42.
10. Soga J, Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. Cancer. 2005;103(8):1587.
11. Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Modlin IM . Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. Am J Gastroenterol. 1995;90(3):338.
12. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):471. Epub 2018 Oct 8.
13. Jensen RT, Gastrinomas: advances in diagnosis and management. Neuroendocrinology. 2004;80 Suppl 1:23.
14. Gorelik M, Ahmad M, Grossman D, Grossman M, Cooperman AM. Nonfunctioning Incidental Pancreatic Neu-



# KONUŞMA METİNLERİ

- roendocrine Tumors: Who, When, and How to Treat?. Surg Clin North Am. 2018;98(1):157.
15. Kulke M, Shah M, Benson A: National comprehensive cancer network neuroendocrine tumors guidelines. Version 1. 2017, 2017
  16. Delle Fave G, Sudin A, Taal B, et al: ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology 103:119-124,2016.
  17. Grozinsky-Glasberg S, Thomas D, Strosberg JR, et al: Metastatic type 1 gastric carcinoid: A real threat or just a myth? World Journal of Gastroenterology: WJG 19:8687, 2013
  18. Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM: Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. World Journal of gastroenterology: wjg 15:1,2009
  19. Sato Y, Hashimoto S, Mizuno Ki, et al: Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. World Journal of Gastroenterology 22:6817, 2016
  20. Campana D, Nori F, Pezilli R, et al: Gastric endocrine tumors type 1: treatment with long-acting somatostatin analogues. Endocrine-related cancer 15:337-342,2008
  21. Tomassetti P, Migliori M, Caletti GC, et al: Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. New England Journal of Medicine 343:551-554,2000
  22. Massironi S, Zilli A, Conte D: Somatostatin analogues for gastric carcinoids: For many, but not all. World Journal of Gastroenterology: 21:6785,2015,
  23. Jianu CS, Fossmark R, Syversen U, et al: Five-year followup of patients treated for 1 year with octreotide long-acting release for enterochromaffin-like cell carcinoids. Scandinavian journal of gastroenterology 46:456-463,2011.
  24. Khuroo MS, Khuroo NS: Treatment of type I gastric neuroendocrine tumors with somatostatin analogues. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 25:548-554,2010.
  25. Massironi S, Zilli A, Fanetti I, et al: Intermittent treatment of recurrent type I gastric carcinoids with somatostatin analogues in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis. Digestive and Liver Disease 47:978-983,2015
  26. Caplin M, Hodgson H, Dhillon A, et al: Multimodality treatment for gastric carcinoid tumor with liver metastasis. The American Journal of Gastroenterology. 93:1945-1948,1998
  27. Nikou GC, Angelopoulos TP: Current concepts on gastric carcinoid tumors. Gastroenterology research and practice 2012
  28. Bongiovanni A, Riva N, Ricci M, et al: First line chemotherapy in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma. Onco Targets and therapy 8:3613,2015
  29. Okita NT, Kato K, Takahari D, et al: Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. Gastric cancer 14:161-165,2011

# KONUŞMA METİNLERİ

## OBEZİTE TEDAVİSİNDE İLAÇ GÜVENLİĞİ

EMRE DURCAN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI B.D.

Son yıllarda, obezite tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Yaşam tarzı değişikliği, farmakoterapi ve bariatrik cerrahi obezite tedavisinde üç ana yöntem olarak bilinir. Vücut-kitle indeksi (VKİ) kesme değerlerine göre bu tedavi yöntemlerinden hangilerinin endike olduğu çeşitli kılavuzlarca tanımlanmıştır (1-5)(Tablo 1'de gösterilmiştir.)

Tablo 1. Klinik Tedavi Yöntemleri

Tedavi	VKİ kategorisi (kg/m <sup>2</sup> )				
	≥25	≥27	≥30	≥35	≥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 sürdürülmesinde önemlidir. Hastaların tedaviye uyumunu kolaylaştırır ve yaşam kalitesinin artmasına katkı sağlar. 3-6 ay içerisinde en az %5 kilo kaybı sağlayan ilaçlar tedavide etkin olarak kabul edilmiştir. Ortak bir görüş olmamakla beraber farmakoterapinin en az 1 yıl sürdürülmesi, hastaların bireysel olarak değerlendirilerek yıllık %10'luk bir kilo kaybı varsa tedaviye devam edilmesi önerilir. İki yıllık tedavi için %15'lik kilo kaybı da etkin bir tedavidir. İki yılın sonunda yaşam tarzı değişiklikleri ile kilo kaybı korunabileceksa farmakoterapiye ara verilir veya tedavi sonlandırılır (3)

İdeal bir obezite ilacından beklentiler şu şekilde sıralanabilir: Dozla ilişkili kilo kaybı sağlaması, ulaşılan hedef kilonun devamlılığını sağlaması, uzun süreli kullanımda güvenilir olması, özellikle kardiyak olmak üzere yan etki oluşturmaması, tolerans geliştirmemesi ve kötüye kullanım ya da bağımlılığa yol açmaması. Günümüzde bu özelliklerin tümünü birden karşılayan herhangi bir ilaç bulunmadığı gibi, sınırlı sayıda farmakolojik tedavi seçeneği mevcuttur. Bu seçenekler arasında tedavide etkin olduğu kabul edilen ve kronik obezite tedavisinde önde gelen ilaç kurumları (FDA ve/veya EMA) tarafından onaylanan 6 ilaç ön plana çıkmaktadır. Bu ilaçlar; **orlistat, liraglutid, lorcaserin, fentermin, fentermin/topiramet ve naltrekson/bupropion** dur. Bu ilaçların hepsinin FDA onayı olmasına rağmen, fentermin'in EMA onayı yoktur. Fentermin/topiramet ve lorcaserin'in ise EMA onayı daha sonrasında reddedilmiştir. Ülkemizde ise uzun yıllar sadece orlistat onaylıyken son dönemde liraglutid de onay olarak obezite tedavisinde kullanıma girmiştir (1).

### Orlistat

Orlistat, güçlü ve selektif bir pankreatik lipaz inhibitörüdür. Bu şekilde intestinal yağ sindirimini azaltır. 120 mg tablet günde 3 kez yemek sırasında oral yolla alınması ideal kullanım şeklidir. Öğün atlanıyorsa veya yağsız yemek yeniyorsa o doz atlanmalıdır.

En sık yan etkisi gastrointestinal sistem ilişkilidir. Yağlı dışkılama, gaz, şişkinlik, gaita inkontinansı vb. sıklıkla görülür. Orlistat yağda eriyen vitaminlerin (A,D,E ve K) emiliminde azalmaya neden olabilir, bu nedenle multivitamin desteği yapılmalıdır. Birçok ilacın emiliminde değişiklik yapacağı için warfarin, antiepileptikler, levotiroksin ve siklosporin ile birlikte kullanımlarında dikkat edilmelidir. Bariyatrik cerrahi sonrası kullanım hakkında yeterli kanıt yoktur ve 65 yaş üstünde veriler sınırlıdır. Sistemik olmaması ve kombinasyon tedavilerine uygun olması ise en önemli avantajlarıdır (1,3)

# KONUŞMA METİNLERİ

## Liraglutid

Liraglutid, bir GLP-1 reseptör agonistidir. Doğal GLP-1 hormonuna %97 oranında benzerlik gösterdiği için onu bire bir taklit edebilir. 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 (6-9) it is not known whether the magnitude of this response is sufficient to normalize plasma glucose in Type 2 diabetic patients with poor metabolic control. Therefore, in 10 Type 2 diabetic patients with unsatisfactory metabolic control (HbA1c 11.6±1.7%. Liraglutid, tip 2 diyabet tedavisinde günde bir kez 1,2-1,8 mg dozda kullanılırken; obezite tedavisinde ise 3 mg günde tek doz endikasyonu ile subkutan enjeksiyon olarak uygulanmaktadır. Tedaviye günlük 0,6 mg ile başlanıp yan etki durumuna göre doz haftalık olarak titre edilerek 3 mg/gün'e kadar artırılmaktadır.

Liraglutid tedavisi ile en sık yan etki mide bulantısıdır. Bu etki titrasyon arttıkça azalır ve tedavinin kesilmesine ve kilo kaybının durmasına neden olmaz. Çalışmalarda liraglutid kullanımı sırasında plaseboya kıyasla safra kesesi hastalıkları daha sık görülmüştür. Gebelerde, daha önce akut pankreatit geçirenlerde, bireysel veya aile öyküsünde medüller kanser öyküsü olanlarda kullanılmaması önerilir. Bariyatrik cerrahi sonrası kullanımı için çalışmaları mevcuttur. 65 yaş üstü kullanımı için verilerin sınırlı olması ve enjeksiyon formunda olması dezavantajdır. Obezite tedavisinde liraglutid 3 mg/gün kullanımının 3 yıllık güvenilirlik verileri mevcut olup, bu süreler içinde güvenle kullanılabilir (1,3)

Liraglutid'in ülkemizde obezite tedavisinde en sık ve en etkin olarak kullanılan molekül olduğunu varsaydığımızda güvenilirlik ve yan etki profilini detaylandırmak daha doğru olacaktır.

## Kardiyovasküler Güvenirlilik Çalışması Verileri

Kontrolsüz tip 2 diyabetli büyük çoğunluğu kardiyovasküler hastalığa sahip olan 10.000'e yakın hastanın 3 yıldan fazla süre takip edildiği LEADER çalışmasında, hastalar standart tedaviye ek olarak liraglutid ya da plasebo grubuna randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası, randomizasyondan itibaren herhangi bir majör kardiyovasküler advers olayın (MACE: Kardiyovasküler ölüm, Ölümcül olmayan MI veya Ölümcül olmayan İnme) ilk meydana geldiği zamana dek geçen süre olarak tanımlanmıştır. Özetle, Liraglutid plaseboya kıyasla, birincil kompozit KV sonuç riskini %13 oranında azaltmıştır. Ayrıca, KV ve tüm sebeplerden ölümü sırayla 22% ve 15% oranında, mikrovasküler olayları ise 16% azalttığı görülmüştür (10).

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 tedaviden 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 (11-13)

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 olarak 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 (14)

Ayrıca 10.000'e yakın hastanın 3 yıldan fazla süre takip edildiği ve liraglutid molekülünün kullanıldığı LEADER

# KONUŞMA METİNLERİ

çalışmasında ise istatistiksel anlamlı olmamakla beraber numerik olarak liraglutid kolunda daha az pankreatit vakası görülmüştür (10).

## 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 (12,14,15) and weight loss has been shown to reduce disease severity. Objective: To investigate whether liraglutide 3.0 mg reduces OSA severity compared with placebo using the primary end point of change in apnea-hypopnea index (AHI). Bununla beraber liraglutid ürün bilgisinde yer alan Tiroid C hücre 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 (16)

Liraglutid'in SCALE isimli klinik çalışmalarında düzenli olarak kalsitonin takibi yapılmıştır. Bu çalışmaların hiçbirinde kalsitonin **düzeyinde bir artış tespit edilmemiştir** (12,14,15)

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 (16)

## Lorcaserin

Lorkaserin, iştah azalmasına neden olan selektif serotonin tip 2C reseptör agonistidir. Günde iki doz halinde kullanılması önerilir.

Başlıca yan etkileri, bulanık görme, baş dönmesi, uyku hali, baş ağrısı, gastrointestinal rahatsızlık ve mide bulantısıdır. Çalışmalarda kardiyak valvülopati insidansı açısından plasebodan anlamlı bir farklılığı olmadığı bulunmuştur. Bariyatrik cerrahi sonrası kullanım için yeterli kanıt yoktur ve 65 yaş üstü kullanımı için verileri sınırlıdır. Öfori etkisinden dolayı bağımlılık potansiyeli olduğundan alkol ve madde bağımlılığında kullanılması önerilmez (1,3)

## Fentermin

Fentermin, norepinefrin salgılatarak iştahı baskılayan atipik bir amfetamin analogudur. FDA kısa süreli kullanımına izin vermiş olup, 12 haftadan uzun süre kullanımı uygun değildir. Ancak ucuz olması ve kısa süreli kullanım sonrası ilaç kesildiğinde kilo alımının sık gözlenmesi nedeniyle kayıt dışı olarak uzun süreli kullanılabilir.

Yan etkileri hipertansiyon, iskemi, çarpıntı, taşikardi, baş dönmesi, disfori, öfori, baş ağrısı, uykusuzluk, aşırı uyarılma, psikoz, huzursuzluk, ürtiker, libido değişikliği, kabızlık, ishal, tat değişikliği, ağız kuruluğu ve tremordur. Fentermin ile birlikte fenfluramin veya deksfenfluramin kullanan kişilerde kalp kapak hastalığı geliştiği bildirilmiştir. Fenterminin tek başına kullanımı ile sadece bir vakada kalp kapak hastalığı, başka bir vakada da pulmoner hipertansiyon geliştiği rapor edilmiştir. Yine de kalp kapak hastalığı ve pulmoner hipertansiyon açısından dikkatli olunmalıdır. Koroner arter hastalığı, inme, aritmi, konjestif kalp yetmezliği ve kontrol altında olmayan hipertansiyon gibi kalp damar hastalıklarının varlığında, monoaminoksidaz kullanımı sırasında ya da kullanımını takip eden 14 gün içinde, hipertiroidizm, glokom, ajitasyon varlığı, ilaç bağımlılığı öyküsü, gebelik ve emzirme durumlarında kullanımı kontrendikedir (1,3)

## Fentermin/topiramet

Fentermin yapısal olarak amfetamine benzeyen, norepinefrin salınımını arttırıp iştahı baskılayan santral etkili sempatomimetik amindir. Topiramet ise voltaj kapılı iyon kanallarını düzenleyen, GABA aktivitesini arttıran, glutamat reseptörlerinin AMPA/kainate subtipini ve karbonik anhidrazı inhibe eden bir fruktoz monosakkariddir. Obezite tedavisi için ilk onay alan ilaç kombinasyonudur. 12 hafta kısa süreli olarak kullanılır.

En sık yan etkileri ağız kuruluğu, kabızlık ve parestezidir. Ayrıca depresyon, anksiyete ve dikkat bozukluğu gibi

# KONUŞMA METİNLERİ

psikiyatrik ve kognitif yan etkiler görülebilir. Hipertiroidizm, glokom ve gebelik durumlarında ve monoamin oksidaz kullanımı sırasında ya da kullanımını takip eden 14 gün içinde kullanımını kontrendikedir. Mevcut ilacı kullanan gebelerin bebeklerinde yarıq ağız oluşumu iki kat fazla görülmektedir. Fenterminin sempatik etkisine bağlı olarak kalp hızının arttığı düşünülmektedir. Diğer karbonik anhidraz inhibitörlerinde olduğu gibi topiramamat bikarbonat ve potasyum düşüklüğüne ve nefrolitiazis riskinde artışa neden olabilir. Bu nedenle renal fonksiyonlar tedavi süresince belirli aralıklarla takip edilmelidir (1,3)

## **Naltrekson/bupropion**

Naltrekson, alkol ve afyon bağımlılığını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan bir ajan olup  $\beta$ -endorfinin  $\mu$ -opioid reseptör üzerine etkilerini antagonize etmektedir. Bupropion ise dopamin ve norepinefrin transportlarının seçici olmayan bir inhibitörüdür. Depresyon ve sigara bırakma tedavisinde kullanılmaktadır. Bu iki ilacın kombinasyonu beslenme ve ödül yollarında davranışsal değişikliklere yol açarak ve beslenme zevkini azaltarak anoreksijenik yolağın aktivasyonunu sağlar.

En sık görülen yan etkiler bulantı, baş ağrısı ve konstipasyondur. Diğer yan etkiler ise uykusuzluk, kusma, baş dönmesi ve ağız kuruluğudur. Kronik opioid ya da opioid benzeri madde kullananlarda, akut olarak opioid bırakanlarda, kontrol altında olmayan hipertansiyonu ve epilepsi öyküsü olanlarda, alkol, benzodiazepinler, barbitüratlar ve anti-epileptik ilaçların aniden kesilmesi durumunda, monoamin oksidaz kullanımı sırasında ya da kullanımını takip eden 14 gün içinde ve gebelik durumunda kontrendikedir (1,3)

## **Özel Durumlarda İlaç Seçimi**

### **Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)**

KBY hastalarında kilo kaybı sağlamak için medikal tedavi önerilmemelidir. Ancak ciddi klinik gereklilikte, seçilmiş vakalarda orlistat ve liraglutid kullanımı düşünülebilir. Okzalate nefropatisi olanlarda orlistat tedavisi önerilmemelidir. Ayrıca liraglutid (3 mg) kullanımı sırasında bulantı, kusma ve diyareye bağlı volüm kaybı olursa tedavi sonlandırılmalıdır.

### **Kronik Karaciğer Hastalığı**

Karaciğer parankim yetersizliği olan hastalarda kilo kaybettirici ilaçların kullanımı önerilmemektedir. Özellikle ciddi karaciğer yetersizliği olanlarda bu tarz ilaçlar hiç kullanılmamalıdır. Bu ajanlar kullanılırken klinik takipte kolelitiazisden şüphe edilirse kilo kaybının hızı yavaşlatılmalı, gereğinde ursodeoksikolik asit kullanılmalıdır.

### **Kardiyovasküler Hastalık ve Aritmi**

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanlarda ve aritmisi olan vakalarda orlistat ve lorkaserin kilo kaybı amacıyla önerilebilir. Eğer liraglutid, fentermin/topiramamat ve naltrekson/bupropion gibi ajanlar kullanılırsa kalp hızı ve kan basıncı dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

### **Psikolojik Bozukluklar**

Antipsikotik ilaç kullanan vakalarda öncelikli olarak kilo kaybının sağlanması için yaşam tarzı değişiklikleri yapılmalıdır. Bu hastalarda metformin ile hafif düzeyde kilo kaybı sağlandığı bildirilmiştir (16 haftalık tedavi sonucunda ortalama 3 kg). Ancak metforminin antiobezite ajanı olarak kullanılması için FDA onayı yoktur. Diğer kilo kaybettirici ilaçların ise güvenilirliği ve etkinliği hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır.

### **Yaşlılar (>65 yaş)**

Yaşlılarda kilo kaybını sağlamak için öncelikli olarak yaşam tarzı gözden geçirilmeli, metabolik durumuna ve komorbiditelerine göre beslenme ve egzersiz düzeni oluşturulmalıdır. Kilo kaybını sağlayan ilaçların yaşlılarda kullanımının güvenilirliği ve etkinlikleri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır.

### **Bağımlılık/Alkolizm**

Kronik alkol kullanımı olan obez kişilerde orlistat ve liraglutid kullanılabilir. Bu vakalarda lorkaserin suprafizyolojik dozda öforiye neden olduğu, naltrekson/bupropion ise nöbet eşliğini düşürdüğü için önerilmemektedir. Alkol bırakılması sırasında naltrekson/bupropion tedavisi kontraendikedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Bariyatrik Cerrahi Sonrası

Bariyatrik cerrahi olan vakalar yoğun yaşam tarzı önerilerine uymaya devam etmelidir. Kaybedilen kilonun %25' den fazlasını geri alan vakalarda, özellikle yaşam tarzı değişimlerine yanıt alınamıyorsa ve yeni bir cerrahi girişim düşünülmüyorsa liraglutid, fentermin/ topiramet önerilebilir. Diğer ilaçların bu hasta grubunda etkinliği ve güvenirliliği tam değerlendirilmemiştir.

## REFERANSLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Obezite Lipid Metabolizması Hipertansiyon Çalışma Grubu. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019 [Internet]. 16. Baskı. Ankara: Bayt Yayınları; 2019. Available from: [https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl\\_kilavuz/20210104142630-2021tbl\\_kilavuz72fa0dcdc2.pdf](https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20210104142630-2021tbl_kilavuz72fa0dcdc2.pdf)
2. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Circulation* [Internet]. 2014 Jun 24;129(25\_suppl\_2). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>
3. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* [Internet]. 2015;8(6):402-24. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/442721>
4. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):342-62.
5. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* [Internet]. 2016 Jul;22:1-203. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1530891X20446300>
6. Nauck MA, Kleine N, Ørskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993;36(8):741-4.
7. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Ørskov C, Ritzel R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 1997;273(5 36-5).
8. Holst JJ. Glucagonlike peptide 1: A newly discovered gastrointestinal hormone. *Gastroenterology*. 1994;107(6):1848-55.
9. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*. 1998;101(3):515-20.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jul 28;375(4):311-22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1603827>
11. Wadden T, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale P, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes* [Internet]. 2013;37(11):1443-51. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013724822>
12. Blackman A, Foster G, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: The scale sleep apnea randomized clinical trial. *Int J Obes* [Internet]. 2016;40(8):1310-9. Available from: <http://www.nature.com/ijo/index.html%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18b&NEWS=N&AN=610082652>
13. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;314(7):687-99.
14. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.

# KONUŞMA METİNLERİ

15. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* [Internet]. 2017 Apr;389(10077):1399–409. Available from: [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614541660%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614541660%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7)
16. Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M, Le Thi T, Daniels GH. 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. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Mar 1;96(3):853–60. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/96/3/853/2597080>

# KONUŞMA METİNLERİ

## AKROMEGALİK HASTAYA YAKLAŞIM

M. EMRE URHAN

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

### GİRİŞ

Akromegali, büyüme hormonunun (GH) aşırı salgılanmasıyla karakterize klinik bir sendromdur. Prevalansı 28-137/ milyon olup yıllık insidansı 6-8/ milyondur (1,2). Ortalama tanı yaşı 40-45'tir. En sık sebebi (>%95) ön hipofizin GH salgılayan somatotropik adenomlarıdır. Çok daha nadir olarak ise; aşırı büyüme hormon salgılatıcı hormon (GHRH) salgılayan hipotalamus tümörleri, ektojik GH veya GHRH salgılayan nöroendokrin tümörler neden olabilir (3,4).

### KLİNİK

GH doğrudan ve karaciğerden insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sekresyonunu artırarak dolaylı yoldan somatik ve metabolik etkilere sahiptir. Deri, bağ dokusu, kıkırdak, kemik ve epitel dokuda büyümeyi uyarır. Nitrojen retansiyonuna, insülin antagonizmasına ve lipolize neden olur. Böylece; ciltte kalınlaşma, el ve ayaklarda büyüme, çene, burun ve frontal bölgede belirginleşme ile kaba yüz bulguları, dişlerde ayrılma, seste kalınlaşma, aşırı terleme, hipertrofik artropati, karpal tünel sendromu, insülin direnci ve aşikar diyabet görülebilir (5). Özellikle ayakkabı numarasında artış ve yüzük numarasında artış klinisyenler için uyarıcı bulgulardır.

Somatotropik adenomun kitle etkisine bağlı olarak baş ağrısı, görme problemleri, kraniyal sinir paralizi ve gonadotropinler başta olmak üzere diğer hipofizer hormon eksiklikleri gelişebilir. %30 hastada hiperprolaktinemi görülür ve bazı hastalarda eş zamanlı prolaktin ve GH salgılayan somatomammotropik hipofiz adenomu saptanabilir (6).

Tiroid bezinde hacimde, nodul sıklığında ve kanser riskinde (%4'ünde) artışa yol açabilir (7). Kardiyovasküler sistemde; hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, kardiyomyopati ve kalp yetmezliği görülebilir (8). Kolonda polip ve neoplazi riski artmıştır (9). %40-50 hastada uyku apne sendromu görülmektedir (10).

Hastalık progresyonu genellikle yavaş seyirlidir ve semptom başlangıcı ile tanı arasında ortalama 5-12 yıl vardır (11). En sık ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere mortalite 2-4 kat artmıştır (2).

### TANI

GH sekresyonu pulsatil ve diüurnal bir ritme sahip olduğu için ve egzersiz, stres, uyku gibi çeşitli faktörlerden etkilenebileceği için akromegali tanısında rastgele serum GH düzeyinin değerlendirilmesi önerilmemektedir. GH sekresyon belirteci olan ve GH etkisiyle karaciğerden salgılanan IGF-1 tanı için en iyi başlangıç testidir. Yarı ömür yaklaşık 15 saat olup düzeyleri daha stabildir (12,13). Tipik akromegali bulguları olan bir hastada yaş ve cinsiyete göre artmış serum IGF-1 düzeyleri tanı için çok anlamlıdır. Normal IGF-1 düzeyleri akromegali ekartasyonu için güçlü bir kanıttır. Tipik bulguları olmayan ancak diyabet, hipertansiyon, artropati, uyku apne sendromu, hiperhidrosiz, karpal tünel sendromu gibi durumların birkaçının eşlik ettiği vakalarda da serum IGF-1 düzeyi bakılmalıdır. Hipotiroidizm, malnütrisyon, kötü kontrollü diyabet, karaciğer ve renal yetmezlik ve oral östrojen kullanımı IGF-1 düzeylerinde yalancı düşüklük yapabilir. Tanıda altın standart oral glukoz tolerans testi (OGTT)-GH supresyon testidir. 75 gram oral glukoz verilmeden önce ve verildikten itibaren 30-60-90-120.dakikalarda serum GH ölçümü yapılır. Test seyrinde standart kitler ile değerlendirilen en düşük GH değerinin 1mgr/L 'nin üzerinde olması tanı kriteridir. Eğer GH ölçümleri yeni ultra-hassas kitler ile yapılıyorsa en düşük GH değerinin 0,4 mgr/L üzerinde olması tanı koydurucudur. Ayrıca; puberte, gebelik, renal hastalık ve anoreksiya nevroza gibi durumlarda OGTT-GH supresyon testinde yalancı yüksek GH değerleri saptanabilir. Diyabetik hastalarda OGTT-GH testi uygun olmayıp, yüksek kan glukozu ile eş zamanlı bakılan GH değerleri tanı için kullanılmalıdır (12,14,15). GH bağımlı bir protein olan insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3) akromegali hastalarında artar, ancak sağlıklı bireylerde de yüksek olabileceği için kullanımı kısıtlı olup rutin önerilmemektedir (16,17).



# KONUŞMA METİNLERİ

GH hipersekresyonu testler ile saptandıktan sonra en sık kaynaklandığı bölge olan hipofiz bezinin manyetik rezonans incelemesi (MRI) planlanmalıdır. Hipofiz MRI'de aşikar bir adenom görülmezse, diğer odaklar açısından toraks ve abdominal bilgisayarlı tomografi ve DOTATATE-PET planlanabilir (18).

## TEDAVİ

Tedavinin amacı; serum IGF-1 düzeylerini yaş ve cinsiyete göre normal aralıkta tutmak, GH değerlerini 1mgr/L'nin altına düşürmek, hipofizer adenomu kontrol altında tutarak semptom ve metabolik anormallikleri düzeltmektir (19). Bu amaçla öncelikli tedavi deneyimli merkezlerde yapılması gereken transsfenoidal hipofiz cerrahisidir (12). Büyük kitlelerde bile perioperatif mortalite %1'den daha düşükken, mikroadenomlarda ise ihmal edilebilir orandır. En sık komplikasyonlar %2 diyabetes insipidus, %2 rinore ve %2 menenjitir (20,21).

Cerrahiden 3 ay sonra serum IGF-1 düzeyleri ve hipofiz MRI değerlendirilmelidir. IGF-1 düzeyleri yaş ve cinsiyete göre normal aralığın üzerinde ise OGTT-GH testi yapılmalıdır (12). Yeterli GH supresyonu olmaması durumunda rezidü kitle açısından hipofiz MRI ile birlikte 2. cerrahi açısından değerlendirilmelidir. Cerrahi için uygun değilse 2.basamak tedavide uzun etkili somatostatin analogları (SA) olan oktreotid veya lanreotid düşünülmelidir. SA GH sekresyonunu inhibe ederek serum IGF-1 düzeylerini düşürür ve bazı vakalarda rezidü kitlede küçülme yapabilir. Oktreotid başlangıç dozu intramüsküler aylık 20 mg'dır ve 2-3 aylık IGF-1 takipleri ile 30 ve 40 mg/ay dozuna çıkılabilir. Lanreotid başlangıç dozu aylık derin subkutan 90 mg'dır ve takipler ile 60 mg ve 120 mg/ay doz seçenekleri mevcuttur (22). Uzun etkili SA genellikle iyi tolere edilir ve en sık olarak 1/3 hastada bulantı, karında rahatsızlık, gaz ve ishal görülebilir. Safra kesesinde taş sıklığında artışa yol açar (23). Mevcut en yüksek dozda ve yeterli sürede SA tedavisine rağmen yeterli yanıt alınamayan vakalarda GH reseptör antagonisti olan pegvisomant eklenebilir. Günlük subkutan 10 mg ile başlanıp 4-8 haftalık IGF-1 takipleri ile 5 mg/gün doz artışları ile 30 mg/gün dozuna çıkılabilir. Özellikle tedavinin ilk 6 ayında yakın karaciğer enzim takibi gerekmektedir. Pegvisomant tedavisinin rezidü kitlede büyüme riskini bir miktar artırabileceği düşünüldüğü için periyodik hipofiz MRI takibi ihmal edilmemelidir. Pegvisomant tedavisi ile serum GH düzeyleri artacağı için takip amaçlı GH ölçümü önerilmemektedir. Tedavi yanıtına göre pegvisomant gün aşırı yada haftada birkaç gün dozunda kullanılabilir (24,25). Dopamin agonisti olan kabergolin bazı hafif akromegali olgularında GH sekresyonunu azaltabilir. Özellikle IGF-1 düzeyi üst sınırın 1.5 kat ve daha altında olan vakalarda haftada 0,5 mg ile başlayıp 2mg/hafta dozuna titre edilecek şekilde kullanılabilir (26).

Cerrahinin yapılamadığı/uygun olmadığı ve medikal tedavi yanıtı olmayan vakalarda 3.tercih olarak radyoterapi (RT) düşünülmelidir. RT, rezidü tümörü küçültür ve serum IGF-1 düzeylerinde azalma sağlar. Ancak bu tedavi yanıtı için yıllar gerekebilir. Bu sürede medikal tedavi devam edilmelidir (27).

Sonuç olarak, akromegali kliniğinin farkındalığı ile çok kolay tanı konulabilecek bir hastalıktır. Ne yazık ki hastaların çoğunda semptomlar ile tanı arasında uzun yıllar geçmektedir ve bu durum metabolik ve kozmetik komplikasyonların ilerlemesine neden olmaktadır. Geç tanı konulan vakalarda uygun tedaviler uygulansa da hastalığın bazı kalıcı etkileri devam edebilmektedir. Şüphelenilen vakalarda başlangıç testi olarak serum IGF-1 düzeyi yeterlidir ve kliniği olan vakalarda yüksek IGF-1 düzeyleri yüksek oranda tanı koydurucudur. Öncelikli tedavi deneyimli merkezlerde yapılması gerekli transsfenoidal hipofiz cerrahisidir. Cerrahinin yetersiz kaldığı vakalarda öncelikle medikal tedavi ve yine yanıtı olmayan vakalarda RT düşünülmelidir. Akromegali mortaliteyi artıran bir patolojidir ve en sık ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır. Kontrolsüz ve geç tanı alan vakalarda malignite riski daha çok artmaktadır. Ön planda tiroid ve kolon neoplazi taramaları ile birlikte mutlaka yaşa özgü malignite taramaları göz ardı edilmemelidir.

## Kaynaklar

1. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. N Engl J Med 2006; 355:2558.
2. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf) 2010;72:377.
3. Melmed S, Ezrin C, Kovacs K, et al. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic

# KONUŞMA METİNLERİ

islet-cell tumor. *N Engl J Med* 1985; 312:9.

4. Altstadt TJ, Azzarelli B, Bevering C, et al. Acromegaly caused by a growth hormone-releasing hormone-secreting carcinoid tumor: case report. *Neurosurgery* 2002; 50:1356.
5. Mestron A, Webb SM, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004; 151:439.
6. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:168.
7. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly--meta-analysis and systematic review. *PLoS One* 2014; 9:e88787.
8. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary* 2017; 20:46.
9. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008; 14:3484.
10. Davi MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:533.
11. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25:102.
12. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3933.
13. Kannan S, Kennedy L. Diagnosis of acromegaly: state of the art. *Expert Opin Med Diagn* 2013; 7:443.
14. Ribeiro-Oliveira A Jr, Barkan A. The changing face of acromegaly advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8:605.
15. Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:523.
16. Grinspoon S, Clemmons D, Swearingen B, Klibanski A. Serum insulin-like growth factor binding protein-3 levels in the diagnosis of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:927.
17. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1509.
18. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1633.
19. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2009; 119:3189.
20. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, et al. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3411.
21. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg* 1998; 89:353.
22. Caron P, Beckers A, Cullen DR, et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:99.
23. Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3644.
24. Jehle S, Reyes CM, Sundeen RE, Freda PU. Alternate-day administration of pegvisomant maintains normal serum insulin-like growth factor-I levels in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1588.
25. Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ. Gender, body weight, disease activity, and previous radiotherapy influence the response to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:190.
26. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1327.
27. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1992.

# KONUŞMA METİNLERİ

## İBS TEDAVİSİNDE PROBİYOTİKLER

ENVER AKBAŞ

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GASTROENTEROLOJİ B. DALI

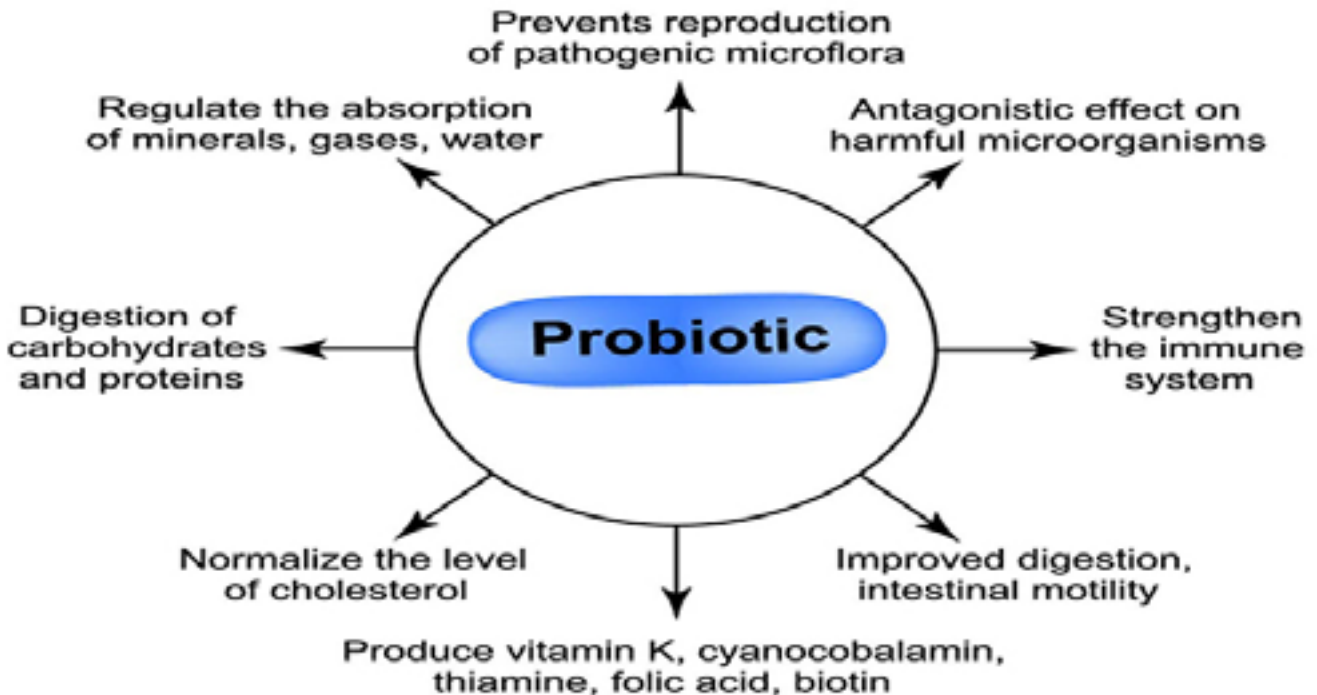
### Probiyotik nedir?

Probiyotikler; sindirim sistemimiz ve genel sağlığımız üzerinde olumlu etkilere sahip olan canlı bakteri ve mayalar olarak tanımlanabilir. İnsan bağırsağı 100 trilyon kadar canlı bakteri içerir, buna bağırsak florası denir. Sağlıklı koşullarda, bağırsak florasında yararlı ve zararlı olan bakteriler dengededir ve sindirim sisteminde belli sayılarda bulunan ve yararlı etkiler oluşturan canlı mikroorganizmalara probiyotik denir. Probiyotik terimi, Yunanca kökenli bir kelime olup, 'yaşam için' anlamına gelir.

Probiyotik olarak bilinen mikroorganizmalar genellikle Lactobacillus, Streptococcus ve Bifidobacterium grubundandır. Probiyotiklerin, patojen ve zararlı bakterilerin sayılarını azaltmak, bağışıklık sistemini iyileştirmek, bağırsak duvarının fonksiyonlarının iyileştirmek şeklinde etkileri vardır. Probiyotikler birçok doğal gıda da bulunabileceği gibi dışarıdan da takviye şeklinde alınabilmektedir. Bağırsak florasının düzenlenmesine katkı sağlayan probiyotikler genel anlamda kullanımı yaşam kalitesini artırma özelliğine sahiptir. Birçok fermante gıda probiyotik içermektedir. Bunların en meşhurları arasında ev yapımı yoğurt, kefir, ayran, lahana turşusu, pancar turşusu, sirke, nar ekşisi, fermante peynirler ve fermante süt sayılabilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) probiyotiklerin yeterli miktarda tüketilmesi durumunda insan sağlığı ve fizyolojisi açısından oldukça olumlu sonuçlar alındığını belirtiyor. Probiyotik faydaları bağışıklık sistemini güçlendirme, kilo kontrolüne yardımcı olma, intestinal duvarı güçlendirme, kanser riskini azaltma, kalp hastalıklarına karşı koruma, karaciğeri koruma şeklinde sıralanabilir. Dolayısıyla probiyotik besinler sağlıklı insan menüsünde her daim olmalı ve bu şekilde beslenmeyle ikinci beyin olan bağırsak sistemi korunmalı ve geliştirilmelidir.

### Prebiyotik nedir?

Prebiyotikler; bağırsak florasında bulunan yararlı bakterileri besleyen ve onların çoğalmasına yardımcı olarak florayı destekleyen, sindirilemeyen besin bileşiklerine verilen isimdir. Prebiyotiklerin işlevlerini ise şu şekilde özetleyebiliriz. Prebiyotikler, aktif halde olmayan yararlı bakterilerin aktif hale gelmesini sağlarlar ve yararlı bakterilerin gelişimine yardımcı olurlar. Prebiyotikler, sindirilemezler ve bağırsaklarda bir enerji kaynağı olarak kullanılırlar.

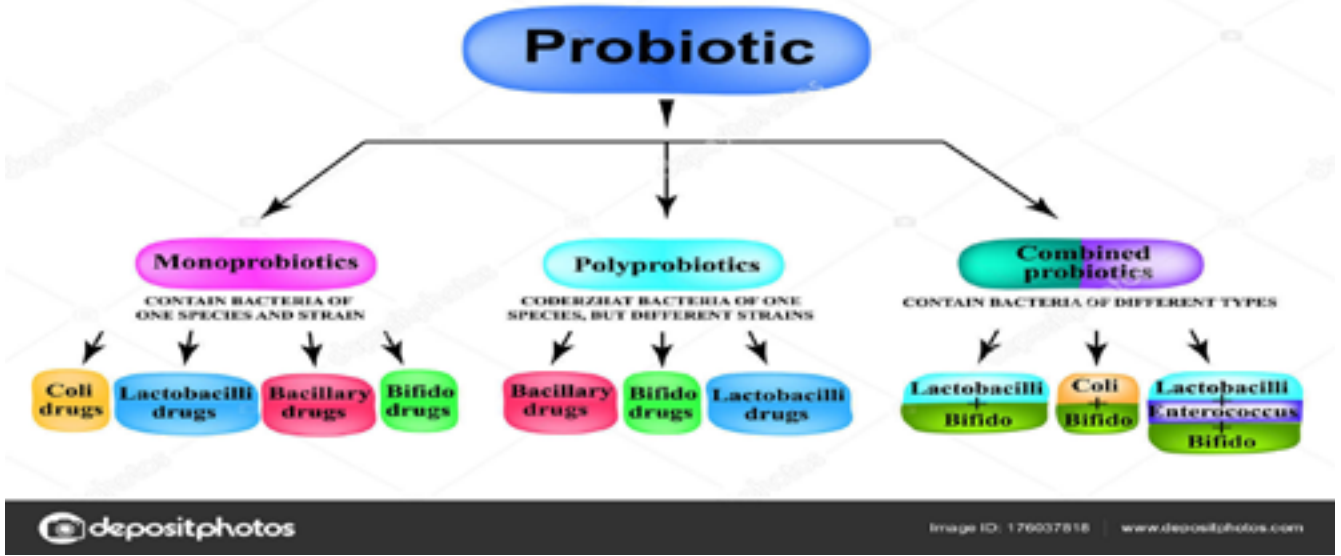


Şekil-1 Probiyotiklerin insan vücudu için muhtemel yararlı etkileri.

# KONUŞMA METİNLERİ

Bir tür veya suşla ilişkili probiyotik faydaları mutlaka diğerleri için de geçerli değildir. Probiyotiklerin klinik etkinliği için en güçlü kanıt, en sık rotavirüs ve poşitis nedeniyle gelişen akut ishalin tedavisinde gözlenmiştir. Antibiyotik ilişkili ishal, Clostridium difficile enfeksiyonu, turist ishali, irritabl bağırsak sendromu, ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve vulvovajinal kandidiyazisi önlemede probiyotiklerin rolünü açıklığa kavuşturmak için araştırmalar devam etmektedir. Yararlı bir etki elde etmek için alınması gereken minimum mikroorganizma sayısı hakkında fikir birliği yoktur. Fakat bir probiyotik, yeterli bağırsak kolonizasyonu olasılığını artırmak için tipik olarak birkaç milyar mikroorganizma içermelidir. Probiyotikler genellikle en sık meydana gelen şişkinlik ve gaz nedenli kullanımlarında ile güvenli ve iyi tolere edilirler (1). Probiyotikleri kökenlerine ve kombinasyonlarına göre şekil-2'de görüldüğü gibi sınıflandırabiliriz.

## CLASSIFICATION OF PROBIOTICS



Şekil-2 Probiyotiklerin kökenlerine ve kombinasyonlarına göre sınıflandırılması.

İrritabl barsak sendromu (İBS), dünya nüfusunun yaklaşık %11,2'sini etkilediği hesaplanan sık görülen fonksiyonel bir gastrointestinal bozukluktur (2). Semptomlar şişkinlik, gaz, karın ağrısı veya bağırsak alışkanlıklarındaki bir değişiklikle ilişkili rahatsızlıkları (ishal, kabızlık veya bunların karışım) içerir. İBS'nin patofizyolojisi net olarak anlaşılamamıştır ve durumun çevresel, kalıtsal ve psikososyal faktörlerden etkilenen çok faktörlü olduğu ileri sürülmektedir. İleri sürülen mekanizmalar arasında viseral aşırı duyarlılık, bağırsak-beyin ekseninde disfonksiyon, bağırsak geçirgenliğinde anormal değişikliğe neden olan epitel bariyer bütünlüğündeki bozukluklar, değiştirilmiş gastrointestinal hareketlilik, immün aktivasyon, anormal enteroendokrin sinyalizasyon ve bağırsak mikrobiyotasında disbiyoz bulunmaktadır (3,4). İBS tanısı; diğer ciddi gastrointestinal hastalıkların dışlanmasına ve İBS için semptoma dayalı tanı kriterlerinin bir koleksiyonu olan Roma kriterlerinin karşılanmasına dayanmaktadır (5). Roma-4 kriterleri şekil-3'de gösterilmektedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## ROMA IV İBS Tanı Kriterleri:

Semptomların tanıdan en az 6 ay önce başlamış olması ve son üç ayda haftada en az bir kere ve aşağıdaki semptomlardan en az ikisiyle beraber tekrarlayan karın ağrısı olması gerekmektedir.

- Defekasyonla ilişkili olması
- Defekasyon sıklığında değişiklikte birlikte olması
- Dışkı formunda değişiklik olması

Şekil-3 İBS'de Roma-4 tanı kriterleri.

Probiyotiklerin İBS de kullanımları yaygın kullanım alanlarından biridir. İrritabl barsak sendromunda (İBS) bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişikliklerin semptomların gelişimine katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Probiyotik takviyelerinin bağırsak mikrobiyotasının manipülasyonu yoluyla İBS semptomlarını iyileştirdiği düşünülmektedir. Probiyotik takviyesinin İBS hastalarında semptomlar üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Son 5 yılda yapılan bir çok çalışmanın değerlendirildiği bir metanalizde çalışmaların 7'sinde (%63.6) İBS hastalarında probiyotiklerle yapılan takviyenin plaseboya göre semptomları önemli ölçüde iyileştirdiğini, geri kalan dört çalışmada ise (%36.4) probiyotik takviyesi sonrası semptomlarda önemli bir iyileşme olmadığı bildirilmektedir. Genel olarak, yararlı etkileri 8 hafta veya daha fazla bir süre ile multi-strain probiyotik takviyeleri kullanarak yapılan çalışmalarda daha belirgindir, bu da belli bir süre kullanılan multi-strain probiyotiklerin İBS semptomlarını iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir (6). İBS'nin tıbbi tedavisi en sık hastanın yaşadığı baskın semptomu hedefleme prensibine dayanır. İlave olarak, fermentabl oligoakkaritler, disakkaritler, monoakkaritler ve poliollerden fakir bir diyetin İBS semptomlarını iyileştirdiği gösterilmiştir ve şu anda önerilen bir diyet stratejisidir (7). İBS ölümcül olmayan bir durum olmasına rağmen, semptomlar etkilenenler için sıkıntılıdır ve durum artan depresyon ve anksiyete oranlarının yanı sıra ekonomik zorluklar da içerir. Bu nedenle genellikle yaşam kalitesinde ciddi azalmaya yol açar (8). Ne farmakolojik tedavi ne de diyet değişiklikleri semptomları tamamen ortadan kaldırma eğilimindedir. Bu nedenle semptomları iyileştirmek ve etkilenenler için daha iyi yaşam için alternatif yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır (9).

Barsak mikrobiyomunda değişiklikler, genellikle post-enfeksiyöz İBS olarak tanımlanan ve bir enfeksiyondan sonra gelişen İBS semptomlarının gözlemlerinden kaynaklanan bir kavramdır (10,11). İntestinal bakteriyel aşırı çoğalma İBS'ninkine benzer semptomlara, özellikle de gıda alımına bağlı olarak şişkinliğe neden olur (12). İBS hastalarının bağırsak mikrobiyotasını sağlıklı kontrollerle karşılaştıran çalışmalarda, İBS'de (13-16) değiştirilmiş barsak mikrobiyota profili tesbit edilmiştir ve bazı spesifik bağırsak mikrobiyota profilleri ile hastalığın belirli semptomları ve şiddeti arasında ilişkili bulunmuştur (17,18).

Probiyotikler, "yeterli miktarda uygulandığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanır (19). Probiyotik kavramı, ilk kez, 1908 yılında, laktik asit bakterileri içeren fermente gıdaların tüketiminin insan sağlığı üzerinde yararlı bir etkisi olduğunu gözlemleyen bir Rus soylu Elie Metchinkoff tarafından keşfedildi. Laktik asidin ömrü uzatabileceğine dair kendi teorisine dayanarak, her gün ekşi süt tüketti ve adını yoğurt olarak veren kişiydi (20). O zamandan beri, probiyotiklerin etkileri geniş bir hastalık yelpazesinde yaygın olarak araştırılmıştır ve şu anda çeşitli gastrointestinal hastalıkların olası bir tedavi veya önleme olarak önerilmektedir (21,22).

# KONUŞMA METİNLERİ

Probiyotiklerin insan vücudundaki kesin mekanizmaları şu anda sadece kısmen bilinmektedir. Probiyotiklerin patojenik bakterilerin aşırı büyümesinin engellenmesi ve konakçının patojenik istilasının önlenmesi, bağırsak bariyer fonksiyonu ve reseptör etkileşimlerinin iyileştirilmesinin yanı sıra kısa zincirli yağ asitleri ve nörotransmitterler gibi maddelerin üretimi veya salgılanması yoluyla hareket ettiği ileri sürmüştür (23). Hem hayvanlarda hem de insanlarda yapılan çalışmalar, opioid reseptörü veya kannabinoid reseptörü gibi ağrının modülasyonunda rol oynayan nörotransmitterlerin ve reseptörlerin ekspresyonunun modülasyonu ile farklı probiyotik türlerinin karın ağrısını iyileştirebileceğini ve viseral aşırı duyarlılığı azaltabileceğini ileri sürmektedir (24,25). Ek olarak, probiyotiklerin bağırsak inflamasyonunun fare modelinde bağırsak sitokin salgısını azalttığı ve epitel bariyer fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (26). İBS semptomları üzerinde yararlı etkileri olan spesifik bakteri suşlarının veya probiyotik takviyelerinin tanımlanması daha etkili tedavi stratejilerini sağlayabilir. Fakat probiyotik takviyelerinin bağırsak mikrobiyotasının veya metabolik yollarının modülasyonu yoluyla İBS semptomlarını iyileştirdiği teorisinin daha fazla mekanistik kanıtı ihtiyacı vardır (27). Yapılmış randomize, plasebo kontrollü çalışmalar Bifidobacterium'un İBS üzerinde olumlu etkilerini desteklemiştir. İBS'li 77 birey üzerinde yapılan bir çalışmada 8 hafta boyunca Bifidobacterium infantis-35624 alan hastalarda ağrı ve bağırsak hareketlerindeki zorluklar azalmıştır. Ayrıca bu çalışmada İBS'li deneklerde probiyotik takviyesine yanıt olarak İBS semptomlarının azalması düzelmiş sitokin profili ile ilişkilendirilmiştir (28). Farklı bir çalışmada, Bifidobacterium animalis DM-173010'in (fermente edilmiş süt içinde bulunmaktadır) yararlı etkileri saptanmıştır. 6 aylık süreçte yaşam kalitesinin arttığı, haftada 3'ten az dışkılama yapan bireylerde dışkılama sıklığının arttığı gösterilmiştir (29).

Hong ve arkadaşlarının (30) yaptıkları çift kör, randomize, plasebo kontrollü klinik bir çalışmada İBS tanısı almış bireylere probiyotik veya plasebo verilmiştir. 70 İBS'li bireyden 36'sı probiyotikli ürün, 34'ü plasebo almıştır. Ürünler günde 2 kez 8 hafta boyunca tüketilmiştir. 8 hafta sonunda abdominal ağrı açısından her iki grupta da azalma olmuştur. Probiyotik alan grupta ağrı skoru 31,9 puan azalırken, plasebo alan grupta 17,7 puan azalmıştır. Probiyotikli ve probiyotiksiz süt ürünlerinin İBS semptomları üzerine etkilerini araştırmak amacı ile çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir başka araştırma planlanmıştır. Sadece İBS olan bireyler, konstipasyon ve İBS olan bireyler veya karışık profile sahip 76 birey çalışmaya alınmıştır. Aktif probiyotik içeren ve içermeyen yoğurt 4 hafta süresince kullanılmıştır. Bildirilen rahatlama açısından aktif ürün (%57) alanlar ile kontrol ürünü (%53) arasında fark bulunamamıştır (31). Saccharomyces boulardii'nin İBS semptomları üzerine etkili olmadığı bazı çalışmalarca saptanmıştır. Choi ve arkadaşlarının (32) yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada diyare ağırlıklı veya karışık İBS'li bireylerde 4 hafta boyunca Saccharomyces boulardii etkileri araştırılmıştır. Tedavi sonrasında yaşam kalitesi artmış fakat İBS semptomları açısından 2 grup arasında fark görülmemiştir.

İBS'de probiyotiklerin etkisini değerlendiren ve mono-strain suşlarla yapılan üç çalışmanın birinde (%33,3) İBS semptomlarında önemli bir iyileşme bildirmiştir (33). Çok suşlu probiyotik uygulayan sekiz çalışmada ise altısı (%75) İBS semptomlarında önemli bir iyileşme sağlamıştır (34,35,37-39). Bifidobacterium ve Lactobacillus, yapılan çalışmalarda çok suşlu probiyotik kombinasyonların arasında en yaygın kullanılan iki bakteriyel cinstir. Yapılan çalışmaların hiçbirinde aynı probiyotik karışımı kullanılmamasına rağmen, farklı türlerin verimliliği ile ilgili bazı eğilimler gözlenmiştir. Çok suşlu probiyotiklerin yararlı etkilerini bildiren altı çalışmada, çalışmaların çoğunda kullanılan birkaç tür tesbit edilmiştir. En sık görülen Lactobacillus acidophilus, yararlı etkileri bildirilen ve çok suşlu çalışmalarda kullanılan tüm takviyelerde bulunan türdür (34,35,37-39). Streptococcus thermophilus, yararlı etkileri olduğu bildirilen çok suşlu takviyelerinin dördünde mevcuttu (34,35,38,39), Bifidobacterium breve ve Bifidobacterium longum ise verimli olduğu tespit edilen çok suşlu takviyelerinin üçünde kullanılmıştır (34,38,39).

Ford ve ark.nın probiyotiklerin İBS semptomlarının tedavisinde etkilerini değerlendirdiği 2013 kadar yapılan çalışmaların bir incelemesi ve meta-analizinde, probiyotiklerin İBS semptomları üzerinde yararlı bir etkisi olduğu sonucuna varılmış ve çok suşlu probiyotikler kullanırken etkinin daha belirgin olduğunu vurgulanmıştır (40). Ford ve ark. yaptıkları ve önceki sonuçlarını destekleyen yeni inceleme ve meta-analizlerinde de probiyotiklerin belirli tür ve suşlarının belirli kombinasyonlarının genel İBS semptomları ve karın ağrısı üzerinde yararlı etkileri olduğu sonucuna varmışlardır (41).

# KONUŞMA METİNLERİ

Hungin ve ark. İBS'de spesifik probiyotik takviyelerinin alt gastrointestinal problemler üzerindeki yararlı etkileri hakkında sistematik bir inceleme yaptılar ve farklı probiyotik takviye türleri ve suşları arasında gözlenen büyük farklılıkları vurguladılar (42). Yapılan farklı çalışmalarda Lactobacillus sayılarının İBS hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla hem arttığı hem de düştüğü bildirilmiştir (13,43). Bu yüzden İBS'de Lactobacillus sayılarında herhangi bir artış veya azalma olduğunu onaylamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bifidobacterium ise, yapılan çalışmalarda İBS hastalarının dışkı örneklerinde azalmış olarak bulunmuştur (14,18,44). Mevcut son çalışmalar da bunu desteklemektedir ve bu bakteriyel aileyi içeren multi-strain probiyotik takviyesi tüketen İBS hastalarının semptomlarında önemli iyileşme olabileceğini göstermektedir. Fakat, en etkili suşların hangi suşlar ve hangi kombinasyonlar olduğu belirsizliğini korumaktadır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Yapılan çalışmalarda probiyotiklerin kullanım süreleri de değişiklikler göstermektedir. Süreler genellikle 4 ila 16 hafta arasında değişmektedir. Sisson ve ark. çalışmasında 12 haftalık bir kullanım süresi vardı ve çalışma grubunda plasebo grubuna kıyasla önemli iyileşmeler bildirildi (37). Ancak 4 haftalık ve 8 haftalık kontrollerde gruplar arasında önemli bir fark bulunmamıştı. İBS semptomlarında anlamlı olmayan bir iyileşme bildiren dört çalışmanın üçü (%75) 8 hafta veya daha az bir kullanım süresine sahipti (35,45,46), semptomlarda önemli iyileşmeler bildiren çalışmaların yedide dördü (%57,2) 8 hafta veya daha uzun bir müdahale süresine sahipti. Bu bulgular, probiyotik takviyelerinin İBS semptomlarının iyileşmesinde gecikmeli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

İBS tedavisi ideal olarak İBS alt tipine dayanmalıdır. Bununla birlikte, böyle bir uygulamayı desteklemeyen sınırlı sonuçlar vardır ve hasta semptom rahatlaması yaşamadan önce birden fazla tedaviyi test etmek gerekebilir. Yine de, İBS-D'li hastalarda en iyi sonuçları veren düşük FODMAP diyeti (fermente edilebilen oligo-, di-, mono-sakkaritler ve poliollerin kısıtlanması (47) ve İBS-C'de en iyi sonuçları veren psyllium kabuğu ile takviye gibi alt tipe özgü tedavilerin bazı kanıtları vardır (48).

Pineton de Chambrun ve ark. nin plaseboya karşı Saccharomyces cerevisiae'yi değerlendiren çalışması İBS'nin tüm alt tiplerini içeriyordu ve farklı İBS alt tiplerinde semptom iyileştirmesinde olası farklılıkları değerlendirmek için ayrı bir analiz yapıldı; ancak alt gruplar arasında önemli bir fark bulunamadı (49). Son 5 yılda yapılan dört çalışmada, İBS'nin sadece bir alt türüne sahip katılımcılar mevcuttu; üç çalışma sadece İBS-D'li katılımcıları içeriyordu (33,34, 45); ve bir çalışmada sadece İBS-C'li katılımcılar yer aldı (36). İBS-D'li katılımcılar da dahil olmak üzere çalışmalardan ikisi probiyotik takviyesinden sonra semptomlarda önemli bir iyileşme bildirmiştir (33,34). Bu çalışmalardan biri tek suş Bacillus coagulans diğeri ise multi-strain probiyotik suş formülasyonları ile yapılmıştır. İBS-D'li hastalarda multi strain suşlarla yapılan başka bir çalışmada ise semptomlarda önemli bir iyileşme bildirilmemiştir ve hatta plaseboya kıyasla önerilen probiyotik takviyesinin olumsuz bir etkisi olduğu bildirilmiştir (45). Sadece İBS-C hastalarını içeren ve multi-strain suşlarla yapılan bir çalışmada semptomsuz gün sayısında ve yaşam kalitesinde önemli bir iyileşme bildirilmiştir (36). Gelecekteki çalışmalar, tüm İBS alt tiplerinin yeterince temsil edildiği büyük örnek boyutları gerektiren İBS'nin farklı alt tiplerini karşılaştıran probiyotik takviyesinin etkisini değerlendirmeyi hedeflemelidir.

İBS kadınlarda erkeklerden daha yüksek bir yaygınlığa sahiptir (2), ve Camilleri ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, bir farmasötik tedaviye yanıt açısından İBS hastalarında cinsiyet farklılıkları bildirilmiştir (Alosetron, 5-HT3 reseptör antagonisti) (50). Wong ve arkadaşlarının çalışmasında, erkek vaka grubunun plasebo grubundaki erkeklere kıyasla İBS semptomlarında önemli bir iyileşme olduğunu vurgulayarak cinsiyet arasındaki semptom iyileşmesinde bir fark olduğunu, vaka grubundaki kadın katılımcıların plasebo grubundaki kadınlara kıyasla aynı önemli iyileşmeyi göstermediğini vurguladı (39). Başka çalışmalarda ise cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bildirilmedi (35,47). Özellikle, Hod ve arkadaşları çalışmalarına sadece kadınları dahil etti (45). Mevcut çalışmalardan bildirilen sonuçlara dayanarak, probiyotik takviyesi tükettikten sonra semptom iyileştirmede erkek ve kadın katılımcılar arasında bir fark olmadığı görülmektedir. Bununla birlikte, potansiyel cinsiyet farklılıklarının İBS'nin probiyotik tedavisini nasıl değiştireceğine dair hala yeterli veri yoktur ve gelecekte erkek ve kadın İBS hastaları arasındaki potansiyel farklılıkları bildirmek için ayrı cinsiyet analizlerine sahip büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

# KONUŞMA METİNLERİ

Genel olarak, İBS’de gastrointestinal semptomları iyileştirmek için yeni terapötik stratejiler için bir hedef olarak insan mikrobiyomu ve disbiyotik bağırsak kavramı, gelecekte daha bireyselleştirilmiş ve uyarlanmış probiyotik takviyelerinin mevcut olacağını göstermektedir. Bu bağlamda, Akkermansia, Bacteroides ve Faecalibacterium daha fazla araştırma için önerilen bakterilerdir (51).

## Sonuçlar

Son yıllarda İBS tedavisinde probiyotik kullanımı gündeme gelmiştir. Birçok klinik çalışmadan alınan sonuçlar değişken olmakla birlikte, probiyotik kullanımının, immün düzenleyici, antiinflamatuvar etkileri yoluyla teorik olarak İBS’ye faydalı olabileceğini desteklemektedir. Ancak probiyotik ve prebiyotiklerin hastalık bulguları üzerindeki etkileri orta derecede olup, kullanılan ürünün türüne göre değişmektedir. Mono-strain probiyotik takviyesine karşı çok suş uygulanan çalışmalardan elde edilen sonuçları karşılaştırırken, genel olarak gözlenen eğilim, çok suşlu probiyotik içeren bir takviyenin İBS semptomlarını iyileştirme potansiyeline sahip olduğudur. Probiyotik takviyesi ile düzelen spesifik semptomlar için bazı çalışmalar İBS semptomlarında genel bir iyileşme bulurken, diğerleri karın ağrısı ve şişkinlik gibi spesifik semptomlarda iyileşme olduğunu bildirmektedir. Mono-strain probiyotik takviyesi kullanılarak yapılan çalışmalar, probiyotik takviyesi için çok suşlu bir takviye kullanan çalışmalarla aynı olumlu eğilimi bildirmemiştir. Mevcut bulgulara dayanarak, gelecekteki çalışmalar, 8 haftadan uzun süren bir kullanım süresi ile çok suşlu probiyotik takviyesinin İBS semptomları üzerindeki etkisini daha fazla değerlendirmeyi hedeflemelidir. İBS tedavisinde probiyotik ve prebiyotiklerin tedavideki yeri için güncel kanıt düzeyi, genel bir kullanım önerisi yapacak kadar güçlü değildir. İBS’nin olumsuz etkilerini hafifletmek için prebiyotik, probiyotik veya bunların kombinasyonu olan ürünlerin kullanımına ilişkin bilimsel kanıtlar arttırılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Nancy Toedter Williams, Pharm.D., BCPS, BCNSP. American Journal of Health-System Pharmacy, Volume 67, Issue 6, 15 March 2010, Pages 449–458, <https://doi.org/10.2146/ajhp090168>.
2. Lovell, R.M.; Ford, A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012, 10, 712–721. [CrossRef] [PubMed].
3. Lacy, B.E.; Mearin, F.; Chang, L.; Chey, W.D.; Lembo, A.J.; Simren, M.; Spiller, R. Bowel disorders. Gastroenterology 2016, 150, 1393–1407. [CrossRef] [PubMed].
4. Barbara, G.; Feinle-Bisset, C.; Ghoshal, U.C.; Quigley, E.M.; Santos, J.; Vanner, S.; Vergnolle, N.; Zoetendal, E.G. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2016, 150, 1305–1318. [CrossRef] [PubMed].
5. Longstreth, G.F.; Thompson, W.G.; Chey, W.D.; Houghton, L.A.; Mearin, F.; Spiller, R.C. Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006, 130, 1480–1491. [CrossRef] [PubMed].
6. Hanna Fjeldheim Dale, Stella Hellgren Rasmussen, Özgün Ömer Asiller, Gülen Arslan Lied. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients* 2019, 11(9), 2048; <https://doi.org/10.3390/nu11092048>.
7. Marsh, A.; Eslick, E.M.; Eslick, G.D. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. Eur. J. Nutr. 2016, 55, 897–906. [CrossRef] [PubMed].
8. Lea, R.; Whorwell, P.J. New insights into the psychosocial aspects of irritable bowel syndrome. Curr. Gastroenterol. Rep. 2003, 5, 343–350. [CrossRef] [PubMed].
9. Holtmann, G.J.; Ford, A.C.; Talley, N.J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2016, 1, 133–146. [CrossRef].
10. Marshall, J.K.; Thabane, M.; Garg, A.X.; Clark, W.F.; Salvadori, M.; Collins, S.M. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. Gastroenterology 2006, 131, 445–450. [CrossRef].
11. Klem, F.; Wadhwa, A.; Prokop, L.J.; Sundt, W.J.; Farrugia, G.; Camilleri, M.; Singh, S.; Grover, M. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: A systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2017, 152, 1042–1054. [CrossRef].



# KONUŞMA METİNLERİ

12. Lin, H.C. Small intestinal bacterial overgrowth: A framework for understanding irritable bowel syndrome. *Jama* 2004, 292, 852–858. [CrossRef]
13. Tana, C.; Umesaki, Y.; Imaoka, A.; Handa, T.; Kanazawa, M.; Fukudo, S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010, 22, 512–519. [CrossRef] [PubMed]
14. Kerckhoffs, A.P.; Samsom, M.; van der Rest, M.E.; de Vogel, J.; Knol, J.; Ben-Amor, K.; Akkermans, L.M. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J. Gastroenterol.* 2009, 15, 2887–2892. [CrossRef] [PubMed]
15. Kassinen, A.; Krogius-Kurikka, L.; Makivuokko, H.; Rinttila, T.; Paulin, L.; Corander, J.; Malinen, E.; Apajalahti, J.; Palva, A. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007, 133, 24–33. [CrossRef] [PubMed]
16. Durban, A.; Abellan, J.J.; Jimenez-Hernandez, N.; Artacho, A.; Garrigues, V.; Ortiz, V.; Ponce, J.; Latorre, A.; Moya, A. Instability of the faecal microbiota in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2013, 86, 581–589. [CrossRef] [PubMed]
17. Tap, J.; Derrien, M.; Tornblom, H.; Brazeilles, R.; Cools-Portier, S.; Dore, J.; Storsrud, S.; Le Neve, B.; Ohman, L.; Simren, M. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017, 152, 111–123. [CrossRef] [PubMed]
18. Malinen, E.; Krogius-Kurikka, L.; Lyra, A.; Nikkila, J.; Jaaskelainen, A.; Rinttila, T.; Vilpponen-Salmela, T.; von Wright, A.J.; Palva, A. Association of symptoms with gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2010, 16, 4532–4540. [CrossRef] [PubMed]
19. Hill, C.; Guarner, F.; Reid, G.; Gibson, G.R.; Merenstein, D.J.; Pot, B.; Morelli, L.; Canani, R.B.; Flint, H.J.; Salminen, S.; et al. Expert consensus document. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014, 11, 506–514. [CrossRef] [PubMed]
20. Brown, A.C.; Valiere, A. Probiotics and medical nutrition therapy. *Nutr. Clin. Care* 2004, 7, 56–68.
21. Wilkins, T.; Sequoia, J. Probiotics for gastrointestinal conditions: A summary of the evidence. *Am. Fam. Phys.* 2017, 96, 170–178.
22. Ritchie, M.L.; Romanuk, T.N. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS ONE* 2012, 7, e34938. [CrossRef]
23. Cremon, C.; Barbaro, M.R.; Ventura, M.; Barbara, G. Pre-and probiotic overview. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2018, 43, 87–92. [CrossRef] [PubMed]
24. Rousseaux, C.; Thuru, X.; Gelot, A.; Barnich, N.; Neut, C.; Dubuquoy, L.; Dubuquoy, C.; Merour, E.; Geboes, K.; Chamailard, M.; et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat. Med.* 2007, 13, 35–37. [CrossRef] [PubMed]
25. Verdu, E.F.; Bercik, P.; Verma-Gandhu, M.; Huang, X.X.; Blennerhassett, P.; Jackson, W.; Mao, Y.; Wang, L.; Rochat, F.; Collins, S.M. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut* 2006, 55, 182–190. [CrossRef] [PubMed]
26. Madsen, K.; Cornish, A.; Soper, P.; McKaigney, C.; Jijon, H.; Yachimec, C.; Doyle, J.; Jewell, L.; De Simone, C. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001, 121, 580–591. [CrossRef] [PubMed]
27. Barbara, G.; Cremon, C.; Azpiroz, F. Probiotics in irritable bowel syndrome: Where are we? *Neurogastroenterol. Motil.* 2018, 30, e13513. [CrossRef] [PubMed]
28. O'Mahony, L.; McCarthy, J.; Kelly, P.; Hurley, G.; Luo, F.; Chen, K.; O'Sullivan, G.C.; Kiely, B.; Collins, J.K.; Shanahan, F.; et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005, 128, 541–551. [CrossRef] [PubMed]
29. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:475-86.

# KONUŞMA METİNLERİ

30. Hong KS, Kang HW, Im JP, et al. Effect of probiotics on symptoms in Korean adults with irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2009; 3:101-7.
31. Roberts LM, McCahon D, Holder R, et al. A randomised controlled trial of a probiotic 'functional food' in the management of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2013; 13:1-10.
32. Choi CH, Jo SY, Park HJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of *Saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:679-83.
33. Majeed, M.; Nagabhushanam, K.; Natarajan, S.; Sivakumar, A.; Ali, F.; Pande, A.; Majeed, S.; Karri, S.K. *Bacillus coagulans* MTCC 5856 supplementation in the management of diarrhea predominant Irritable Bowel Syndrome: A double blind randomized placebo controlled pilot clinical study. *Nutr. J.* 2016, 15, 21. [CrossRef] [PubMed]
34. Ishaque, S.M.; Khosruzzaman, S.M.; Ahmed, D.S.; Sah, M.P. A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult(R)) in the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2018, 18, 71. [CrossRef] [PubMed]
35. Jafari, E.; Vahedi, H.; Merat, S.; Momtahn, S.; Riahi, A. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch. Iran. Med.* 2014, 17, 466-470. [PubMed]
36. Mezzasalma, V.; Manfrini, E.; Ferri, E.; Sandionigi, A.; La Ferla, B.; Schiano, I.; Michelotti, A.; Nobile, V.; Labra, M.; Di Gennaro, P. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: The efficacy of multispecies probiotic supplementation in alleviating symptoms of irritable bowel syndrome associated with constipation. *Biomed. Res. Int.* 2016, 2016, 4740907. [CrossRef] [PubMed]
37. Sisson, G.; Ayis, S.; Sherwood, R.A.; Bjarnason, I. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome—A 12 week double-blind study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014, 40, 51-62. [CrossRef]
38. Staudacher, H.M.; Lomer, M.C.E.; Farquharson, F.M.; Louis, P.; Fava, F.; Franciosi, E.; Scholz, M.; Tuohy, K.M.; Lindsay, J.O.; Irving, P.M.; et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and a probiotic restores bifidobacterium species: A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2017, 153, 936-947. [CrossRef]
39. Wong, R.K.; Yang, C.; Song, G.H.; Wong, J.; Ho, K.Y. Melatonin regulation as a possible mechanism for probiotic (VSL#3) in irritable bowel syndrome: A randomized double-blinded placebo study. *Dig. Dis. Sci.* 2015, 60, 186-194.
40. Ford, A.C.; Quigley, E.M.; Lacy, B.E.; Lembo, A.J.; Saito, Y.A.; Schiller, L.R.; Soffer, E.E.; Spiegel, B.M.; Moayyedi, P. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2014, 109, 1547-1561. [CrossRef]
41. Ford, A.C.; Harris, L.A.; Lacy, B.E.; Quigley, E.M.M.; Moayyedi, P. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018, 48, 1044-1060. [CrossRef]
42. Hungin, A.P.S.; Mitchell, C.R.; Whorwell, P.; Mulligan, C.; Cole, O.; Agreus, L.; Fracasso, P.; Lionis, C.; Mendive, J.; Philippart de Foy, J.M.; et al. Systematic review: Probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms—An updated evidence-based international consensus. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018, 47, 1054-1070. [CrossRef] [PubMed]
43. Balsari, A.; Ceccarelli, A.; Dubini, F.; Fesce, E.; Poli, G. The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome. *Microbiologica* 1982, 5, 185-194. [PubMed]
44. Rajilic-Stojanovic, M.; Biagi, E.; Heilig, H.G.; Kajander, K.; Kekkonen, R.A.; Tims, S.; de Vos, W.M. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011, 141, 1792-1801. [CrossRef] [PubMed]
45. Hod, K.; Sperber, A.D.; Ron, Y.; Boaz, M.; Dickman, R.; Berliner, S.; Halpern, Z.; Maharshak, N.; Dekel, R. A double-blind, placebo-controlled study to assess the effect of a probiotic mixture on symptoms and inflammatory markers in women with diarrhea-predominant IBS. *Neurogastroenterol. Motil.* 2017, 29, e13037.

# KONUŞMA METİNLERİ

[CrossRef] [PubMed]

46. Ludidi, S.; Jonkers, D.M.; Koning, C.J.; Kruimel, J.W.; Mulder, L.; van der Vaart, I.B.; Conchillo, J.M.; Masclee, A.A. Randomized clinical trial on the effect of a multispecies probiotic on visceroperception in hypersensitive IBS patients. *Neurogastroenterol. Motil.* 2014, 26, 705–714. [CrossRef] [PubMed]
47. Eswaran, S.L.; Chey, W.D.; Han-Markey, T.; Ball, S.; Jackson, K. A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified NICE guidelines in US adults with IBS-D. *Am. J. Gastroenterol.* 2016, 111, 1824–1832. [CrossRef] [PubMed]
48. Ford, A.C.; Moayyedi, P.; Lacy, B.E.; Lembo, A.J.; Saito, Y.A.; Schiller, L.R.; Soffer, E.E.; Spiegel, B.M.; Quigley, E.M. American college of gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am. J. Gastroenterol.* 2014, 109. [CrossRef]
49. Pineton de Chambrun, G.; Neut, C.; Chau, A.; Cazaubiel, M.; Pelerin, F.; Justen, P.; Desreumaux, P. A randomized clinical trial of *Saccharomyces cerevisiae* versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Dig. Liver Dis.* 2015, 47, 119–124. [CrossRef]
50. Camilleri, M.; Mayer, E.A.; Drossman, D.A.; Heath, A.; Dukes, G.E.; McSorley, D.; Kong, S.; Mangel, A.W.; Northcutt, A.R. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel patients with alosetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999, 13, 1149–1159. [CrossRef]
51. O'Toole, P.W.; Marchesi, J.R.; Hill, C. Next-generation probiotics: The spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat. Microbiol.* 2017, 2, 17057. [CrossRef]

# KONUŞMA METİNLERİ

## YAŞLIDA BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI

**ESRA KAYACAN ERDOĞAN**

ADANA ŞEHİR E.A.H. ROMATOLOJİ B.D.

Moleküler biyoloji, immünoloji ve ilaç teknolojilerindeki gelişmelerin yansımaları ile sistemik inflamatuvar hastalıkların tedavisine yönelik yeni tedavi ajanları ortaya çıktı. Güncel tedavi kılavuzları inflamatuvar artritlerin tedavisinde konvansiyonel DMARD' lar (hastalık modifiye edici ilaçlar) ile yeterli yanıt alınamaması durumunda biyolojik DMARD' ları önermektedir.

İleri yaş pek çok komorbidite için (diyabet, obezite, renal yetmezlik vb) risk faktörüdür. Bununla birlikte ilaç metabolizması da yaşla birlikte bireysel olarak değişmektedir. İlaç çalışmaları genelde yaşlı bireyleri çalışmalara dahil etmediği için geriatrik popülasyonla ilgili veriler kısıtlıdır. Buna romatizmal hastalıklarda biyolojik ajan kullanımı ile ilgili yeterli çalışma olmaması da dahildir. Konu ile ilgili yapılmış en çok çalışma romatoid artrit hastalarında anti TNF kullanımı üzerinedir. Bu durumda anti TNF ilaçların en eski biyolojik ajanlardan oluşu ve romatoid artrit yaşlı popülasyonda da fazla görülmesi rol oynamaktadır (1).

Biyolojik ajanlar genel olarak sitokin üretimini, sinyal aktarımını, ikincil sinyal yollarını, B hücre baskılamaktadır. Biyolojik ajanlara genel olarak bakıldığında orjinal biyolojik ajanlar, biyobenzerler, kinaz inhibitörleri olarak ele alınabilir.

Orjinal biyolojik ajanlar TNF inhibitörleri (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab) ; IL-6 inhibitörleri (tocilizumab, sarilumab); IL-17 inhibitörleri (secukinumab, ixekizumab); IL- 12/23 inhibitörleri (ustekinumab, guselkumab); IL-1 inhibitörleri (anakinra, canakinumab, rilanocept) ; co-stimulasyon blokörü abatacept; B-cell depleasyonu (rituximab) olmaktadır.

Biyobenzerler daha önceden ruhsatlandırılmış bir ajan ile ileri derecede benzerlik taşıyan ürünler olup infliximab, adalimumab, etanercept, rituximabın biyobenzer ürünleri mevcuttur. Tofacitinib, baricitinib ve upadacitinib ise kinaz inhibitörleri olup tedavide kullanılmaktadır (2).

Romatoid artrit , ankilozan spondilit, psoriyatik artrit biyolojik ajanların sıklıkla kullanıldığı inflamatuvar artritler olup hastalıkların çoğunlukla daha genç yaşlarda ortaya çıktığı bilinmektedir. Bununla birlikte yaşam boyu semptomların devam etmesi nedeni ile tedavi ihtiyacı ileri yaşa da yansımaktadır. Ek olarak romatoid artrit 1/3 hastada 60 yaş üzerinde başlayabilmektedir (3).

İleri yaş hastalarda romatizmal hastalıklara bağlı fonksiyonel kayıp daha belirgin olabilmektedir. Bununla birlikte eşlik eden komorbiditeler ve çoklu ilaç kullanımı genç hastalara göre daha fazladır ve bu durum tedavi alternatiflerini kısıtlamaktadır. Başlanacak tedavilerin olası yan etkileri hem hekimi hem hastayı endişelendirebilir.

Romatizmal hastalıklarda biyolojik tedavi öncesi diğer tedavi alternatifleri gözden geçirilebilir. İnflamatuvar artritler için bakılacak olursa öncelikle konvansiyonel DMARD' lar tedavide düşünülecektir. Biyolojik tedaviler güvenlik profili açısından iyi bilirse de klinik çalışmalar da genelde ileri yaş hastalar alınmamaktadır. Bununla birlikte tedaviye dirençli hastalarda çoklu DMARD kullanımı, birlikte steroid ve NSAİİ (Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç) kullanımı da yan etki olarak çok güvenli olmayabilir. NSAİİ kullanımı sırasında ilaç etkileşimi, gastrointestinal, kardiyovasküler, renal yan etkiler açısından dikkatli olunmalı; tedavi süresi kısa tutulmaya çalışılmalı, proton pompa inhibitörü mümkünse verilmesi gerekmektedir (4). Aynı şekilde uzun süreli steroid kullanımına bağlı kardiyovasküler, osteoporotik, metabolik, gastrointestinal, nörolojik yan etkiler genç hastalara göre daha fazla görülebilir (5).

Biyolojik ajanların genel olarak güvenli bulunmakla birlikte; tedavi sürecinde bazı yan etkiler görülebilir. TNF inhibitörleri yan etkilerine bakıldığında alerjik reaksiyonlar, sitopeni, enfeksiyon riskinde artış, demiyelinizan hastalık,

# KONUŞMA METİNLERİ

kalp yetmezliği, hepatotoksisite , pulmoner interstisiyel fibrosis görülebilir. Alerjik reaksiyonlar dışında psöriyatik veya diğer deri lezyonları gelişmesine neden olabilir (6). Malignite riskinin arttığına dair major bir kanıt olmamakla birlikte bazı solid tümörlerde, lenfomada, cilt kanserlerinde artış olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (7). Adalimumab ve infliximab ajanlarını içeren bir metaanalizde malignite riski adalimumab ve infliximab alanlarda daha yüksek saptanmıştır. [OR:3,3 (95% CI:1,2-9,1)] Bu risk yüksek dozda ilaç kullananlarda düşük doza göre daha yüksek bulunmuştur (8). Bununla birlikte altta yatan romatizmal hastalığa bağlı artmış malignite riski görülebileceği gibi, kullanılan diğer konvansiyonel tedaviler de (metotrexate vb) hastalarda malignite riskini artırabilir (7). TNF inhibitörü kullanan hastalarda yan etki profili altta yatan hastalığa bağlı olarak da değişebilir. Romatoid artrit ve psoriasis hastalarını takip eden iki farklı kohort incelendiğinde romatoid artrit hastalarında enfeksiyonlar, kardiyak ve respiratuar olaylar, infüzyon reaksiyonları daha fazla iken psoriasis hastalarında cilt bulguları ve hepatobiliyer bulgular daha fazla görülmektedir (9).

Rituximab ile infüzyon reaksiyonlarına ek olarak serum immunglobullin düzeylerinde düşme, sekonder enfeksiyon riskinde artış görülebilir. Viral reaktivasyona yol açabileceği için kronik aktif viral enfeksiyonlarda rituximabtan kaçınılmalı, tedavi öncesi hastalar özellikle hepatit enfeksiyonları açısından taranmalıdır (10).

Tocilizumab ile alerjik reaksiyonlara ek olarak nötropeni, trombositopeni, dislipidemi , karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk gibi laboratuvar anormallikleri görülebilir. Özellikle uzun süreli kullanımda ve ileri yaş hastalarda daha fazla olmak üzere enfeksiyon riski artmıştır (11). Karın ağrısı, bulantı gibi gastrointestinal sistem (GIS) semptomları sık görülür. Ayrıca özellikle birlikte steroid kullananlarda ve divertikül öyküsü olanlarda (tocilizumab kullanımı kontraendike ) ve yaşlılarda GIS perforasyonu riski artmıştır (12).

JAK inhibitörleri de diğer biyolojik DMARD 'lar ile benzer yan etki gösterirken ilave olarak herpes riski daha yüksek saptanmıştır. Nötropeni, gastrointestinal semptomlar, GIS perforasyonu riski artmıştır. GIS kanama riski olan kişilerde tedaviden kaçınılmasında fayda vardır (12).

Biyolojik DMARD' lar genel olarak güvenli bulunmakla birlikte yan etki riski de bilinmektedir. Klinik araştırmalarda ileri yaş grubunu dahil eden çalışmalar daha nadirdir ancak var olan çalışmalarda 65 yaş üzerinde enfeksiyon riskinin arttığı, ileri yaşın yan etki için artmış riske neden olduğu söylenmektedir (13). TNF inhibitörlerinin 65 yaş üzerinde güvenlik profilini göstermeyi amaçlayan bir başka çalışmada ise tedavi toleransının iyi olduğu, kardiyovasküler ve malignite yan etkilerinde anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Tedaviye kalıcı veya geçici ara verilmesinde enfeksiyonların major sebep olduğu, enfeksiyonu alerjik reaksiyonların izlediği gösterilmiştir (14).

İsviçre'de yapılmış bir kohortta 65 yaş üstü ve daha genç anti TNF kullanan romatoid artrit hastaları incelendiğinde tedavi sonlandırılması (yanıtsızlık ve alerjik reaksiyonlar nedeni ile) genç popülasyonla ileri yaş grubunda benzer bulunmuştur. Çalışmadaki hasta sayısı kısıtlı olsa da (344 hasta >65 yaş, 1227 hasta <65 yaş hasta) kanser ve enfeksiyon riski yaşlı grupta daha fazla görülmüştür. Altı ay, 1 ve 2. yıl hastalık aktivite yanıtları (DAS-28 ile değerlendirilmiş) ise her iki grupta benzer saptanmıştır (15).

İleri yaş romatoid artritli hastalarda etanercept ve metotrexate kombine kullananlar ile sadece metotrexate kullananların kıyaslandığı bir çalışmada yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmamıştır (16). Enfeksiyon sıklığı ise 65 yaş üstü grupta gençlere göre daha fazla saptanmıştır. Bu durumun hastalığın karakteri ile de ilgili olabileceği düşünülmekle birlikte; komorbidite, artmış hastalık aktivitesi, geçirilmiş ciddi enfeksiyon öyküsü 65 yaş üstü grupta riski artırmıştır (17).

Enfeksiyon gelişmesine veya ileri yaşta agresif tedavi verilmesine ilişkin korku nedeni ile yaşlı hastalar yeni tedaviye geçilmesinde gençlere göre daha geri kalmaktadır. Yaşlı hastalarda uzun süreli daha düşük doz metotrexate ile hasta takibinin daha fazla olduğunu gösteren kayıt kütükleri mevcuttur. Bununla birlikte glukokortikoidlerin birinci basamakta genç hastalara göre daha çok tercih edildiği de görülmüştür (1).

Malignite gelişme riski özellikle romatoid artrit hastalarında artmakla birlikte, anti TNF'lerin biyolojik aktivitesi

# KONUŞMA METİNLERİ

gereği riski artırdığına yönelik şüphe mevcuttur. Daha önce bahsedilen İsviçre kohortunun aksine, Kuzey Amerika' da ortalama yaşın 70 olduğu bir romatoid artrit kohortunda metotrexate ve biyolojik kullanan hastalar arasında malignite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (15,18).

Çalışmalarda biyolojik ajanlar genç ve yaşlı grup birlikte değerlendirildiğinde genel olarak güvenilir bulunmuş olsa da çoğunlukla romatoid artrit hasta grubunda, anti TNF' lerin ve abataceptin çalışıldığı görülmüştür. Diğer biyolojik DMARD'lara yönelik veriler daha kısıtlıdır. Rituximaba ait enfeksiyon oranları yaşlı romatoid artrit hastalarını içeren bir Fransız kohortunda daha yüksek bulunmuştur. Tofacitinib ve baricitinib de genç romatoid artrit hastalarına göre yaşlı populasyonda enfeksiyon açısından daha riskli bulunmuştur. Baricitinib de 75 yaş üzerinde doz azaltılması gerekebilir. Diğer biyolojik DMARD' lar için doz azaltılması gerekmesi de infliximab 60 yaş üzeri kullanımda doz açısından değerlendirilebilir (19).

Geriatric popülasyonda biyolojik tedavi seçerken hasta bazlı düşünmek önem kazanmaktadır. Yaşla birlikte gelen komorbiditeler ve bununla ilişkili çoklu ilaç kullanımı göz önünde tutulmalıdır. Olası yan etkiler göz önüne alarak uygun tedavi seçilebilir. Tedavi değişikliğinin her basamağında hasta bireysel olarak tekrar değerlendirilmelidir. Biyolojik ajan kullanımı ile hastalık kontrolü daha rahat sağlanıp böylelikle özellikle birlikte verilen glukokortikoidler, NSAİ gibi yan etkisi çok da az olmayan diğer ilaçlara ihtiyaç azalabilir. Tedaviden fayda görülmesi durumunda glukokortikoidler, NSAİ' ler minimum efektif doza düşürülmelidir.

İleri yaş grupta tedaviye karar verirken kar / zarar oranı değerlendirilmeli, komorbiditeler , potansiyel yan etkiler, ilaç etkileşimleri akılda tutulmalıdır. İmmun sistemin yaşlanmasının (immunosenesence) da malignite ve enfeksiyonlarda risk faktörü olduğu akılda tutulmalıdır (20).

Kardiyovasküler patolojileri olan ileri kalp yetmezlikli hastalarda TNF inhibitörlerinden kaçınılmalıdır. Hiperlipidemi olan hastalarda ise IL- 6 inhibitörleri ön planda tercih edilmeyebilir ya da yakın takiple lüzum halinde hiperlipidemiye müdahale etmek gerekebilir.

Hastaların gastrointestinal semptom sorgulaması iyi yapılmalı, olası divertikül tablosu gözden kaçırılmamalıdır. GIS kanama öyküsü olan hastalarda IL-6 inhibitörü kullanımında dikkatli olunmalıdır. Divertikül varlığında kontrast endike olduğu akılda tutulmalıdır.

Maligniteye yönelik taramalar biyolojik tedavi öncesi her hastaya rutin olarak önerilmemekle birlikte özellikle yaşlı hastalarda bireysel olarak değerlendirilmeli, yaş gereği önerilen tarama tetkikleri yapılmalıdır. Tedavi sürecinde hastalar özellikle cilt kanserleri, lenfomalar bunlarla birlikte diğer malignensiler yönünden takip edilmelidir.

Enfeksiyon riski özellikle daha önce geçirilmiş ciddi enfeksiyon öyküsü olanlarda göz önünde tutulmalıdır. Hasta eğitimi, uygun aşılama, tüberküloz taraması, lüzum halinde profilaksi yönünden hastalar değerlendirilmelidir.

İleri yaş hastalarda tedavi seçimi önem kazanmaktadır. Geriatric popülasyonda da yaşam kalitesi genç hastalar gibi önemlidir ve hastaların hastalık aktivasyonuna bağlı kısıtlanmasının önüne geçilmelidir. Tedaviye karar verken yaş tek kriter olmamalıdır. Yan etki nedeniyle biyolojik ajanlardan kaçınılması hastaları uzun süreli steroid kullanımına, yüksek doz NSAİ kullanımına, çoklu DMARD kullanımına maruz bırakabilir. Tedaviye başlarken kar zarar durumu gözetilerek uygun alternatifler düşünülmelidir. Biyolojik ajanlar ilk basamakta düşünülmesi bile hasta bazında değerlendirilerek geriatric popülasyonda da kullanılmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. LAHAYE, Clément, et al. Overview of biologic treatments in the elderly. Joint Bone Spine, 2015, 82.3: 154-160.
2. [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-biologic-agents-and-kinase-inhibitors-in-the-rheumatic-diseases?search=anti%20tnf&source=search\\_result&selectedTitle=6~150&usage\\_type=default&display\\_rank=6#H3220612907](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-biologic-agents-and-kinase-inhibitors-in-the-rheumatic-diseases?search=anti%20tnf&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6#H3220612907) [Erişim tarihi: 29.08.2021]
3. Abyad, A, Boyer, JT. Arthritis and aging. Curr Opin Rheumatol 1992; 4:153-9.
4. Abdulla A, Adams N, Bone M, Elliott AM, Gaffin J, Jones D, Knaggs R, Martin D, Sampson L, Schofield P; Bri-

# KONUŞMA METİNLERİ

- tish Geriatric Society. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing*. 2013 Mar;42 Suppl 1:i1-57. doi: 10.1093/ageing/afs200. PMID: 23420266.
5. [https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-systemic-glucocorticoids?search=glucocorticoid%20adverse&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H5](https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-systemic-glucocorticoids?search=glucocorticoid%20adverse&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H5) (Erişim tarihi: 29.08.2021)
  6. [https://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-an-overview-of-adverse-effects?search=biologic%20agent&source=search\\_result&selectedTitle=5~150&usage\\_type=default&display\\_rank=5](https://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-an-overview-of-adverse-effects?search=biologic%20agent&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5) (Erişim tarihi: 29.08.2021)
  7. [https://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-risk-of-malignancy?search=biologic%20agent&topicRef=7970&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-risk-of-malignancy?search=biologic%20agent&topicRef=7970&source=see_link) (Erişim tarihi: 29.08.2021)
  8. BONGARTZ, Tim, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama*, 2006, 295.19: 2275-2285.
  9. GARCÍA DOVAL, I., et al. Should tumour necrosis factor antagonist safety information be applied from patients with rheumatoid arthritis to psoriasis? Rates of serious adverse events in the prospective rheumatoid arthritis BIOBADASER and psoriasis BIOBADADERM cohorts. *British Journal of Dermatology*, 2017, 176.3: 643-649.
  10. [https://www.uptodate.com/contents/rituximab-principles-of-use-and-adverse-effects-in-rheumatoid-arthritis?search=rituximab&source=search\\_result&selectedTitle=2~147&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H16](https://www.uptodate.com/contents/rituximab-principles-of-use-and-adverse-effects-in-rheumatoid-arthritis?search=rituximab&source=search_result&selectedTitle=2~147&usage_type=default&display_rank=1#H16) (Erişim tarihi: 29.08.2021)
  11. NISHIMOTO, Norihiro, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Annals of the rheumatic diseases*, 2009, 68.10: 1580-1584.
  12. STRANGFELD, A., et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Annals of the rheumatic diseases*, 2017, 76.3: 504-510.
  13. Salmon JH, Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, Combe B, Flipo RM, et al; all the investigators of the ORA registry and the French Society of Rheumatology.
  14. Predictive risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept in common practice: results from the Orenzia and
  15. Rheumatoid Arthritis (ORA) registry. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1108-13.
  16. MIGLIORE, Alberto, et al. The safety of anti-TNF agents in the elderly. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 2009, 22.2: 415-426.
  17. GENEVAY, Stéphane, et al. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: A population based cohort study. *Arthritis Care & Research*, 2007, 57.4: 679-685.
  18. Bathon JM, Fleischmann RM, Van der Heijde D, et al. Safety and efficacy ofetanercepttreatmentinelderlysubjects withrheumatoidarthritis. *JRheumatol*2006;33:234-43
  19. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res(Hoboken)* 2013;65:353-61.
  20. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, et al. Tumor necrosis factor-alphaantagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *ArthritisRheum* 2006;54:2757-64.
  21. SERHAL, Lina, et al. Rheumatoid arthritis in the elderly: Characteristics and treatment considerations. *Autoimmunity reviews*, 2020, 19.6: 102528.
  22. Boots AMH, Maier AB, Stinissen P, et al. The influence of ageing on the development and management of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*2013;9:604-13.

# KONUŞMA METİNLERİ

## İLERİ EVRE PARKİNSON HASTALIĞINDA TEDAVİ

E. ESRA OKUYUCU

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, NÖROLOJİ A.D., HATAY, TÜRKİYE

Parkinson hastalığı ( PH) , beyinde nigrostriatal yolda dopaminerjik nöronların kaybına bağlı olarak oluşan, tremor, bradikinezi, rijidite ve postural denge bozuklukları ile karakterize, kronik ilerleyici nörodejeneratif bir bozukluktur. PH tipik olarak orta ve ileri yaşın hastalığı olup, ortalama 50-60 yaşlarda başlayıp, yaklaşık 10-20 yıllık bir süreçte progressif olarak ilerlemektedir. Avrupa'da 5 ayrı ülkede yapılan ortak bir çalışmada (EUROPARKİNSON Collaborative Study) 65 yaş üzerinde total parkinsonizm prevalansı 2.3/100 ve PH prevalansı 1.6/100 olarak bulunmuştur.

PH'nin doğasının kronik olması nedeniyle tedavisi yıllar süren uzun süreli bir maraton gibi düşünülebilir. Genel kabul tedaviye teşhis konulduğu an başlanması şeklindedir. Seçilecek ilk ilaç hastanın yaşı, belirtilerin tipi, ağırlığı ve fonksiyonel etkilenmenin derecesi değerlendirilerek hastaya özel belirlenmektedir. PH tedavisinde en etkili ilaçlar levodopa içeren preparatlarıdır. Hastanın özel şartlarını değerlendirmek zorunluluğunun yanında, genel bir kural olarak özellikle genç yaşta hastalarda hemen levodopa tedavisiyle başlanmaması, ilk tedavi seçeneği olarak dopamin agonistleri, MAO-B inhibitörleri gibi ilaç gruplarının tercih edilmesi söylenebilir. Hastaların büyük bir kısmında takiplerde kombinasyon tedavilerine geçme gerekliliği doğmaktadır.

Hastalığın ilerlemesiyle birlikte motor semptomlarda dalgalanmalar ve non-motor semptomların daha belirginleştiği evrelere hastalar gebedir. İleri evrede, motor fonksiyonlar kötüleşirken kullanılan ilaçların indüklediği motor komplikasyonlar da beraberinde görülmektedir. Tedavinin optimizasyonunun hasta faydalanımı açısından rasyonalize edilmesi gereklidir. Bu evrede ; nigrostriatal dopaminerjik terminalerde giderek artan kayıp ve levodopanin pulsatil stimülasyonu ile santral presinaptik ve postsinaptik değişikliklerin oluşumu klinik tabloyu komplike hale getirmektedir. İlaveten başlıca psikiyatrik, kognitif, otonomik ve uyku bozuklukları gibi non-motor semptomlar hastalarda önemli problemler oluşturmaya başlamaktadır.

### İleri Evre Parkinson Hastalarında Görülen Semptomlar ve Tedavi Seçenekleri

**Doz sonu kötüleşme (Wearing-off):** Ardışık levodopa tedavisinde levodopa dozunun alınmasından önce ortaya motor ve non-motor semptomların çıkmasıdır. Sebep; Non- pulsatil dopaminerjik uyarımıdır. Çözüm; pulsatil dopaminerjik stimülasyonu arttırmadan levodopa dozunun etkinliğini artıracak yöntemler. Levodopayı daha düşük dozlarda daha sık vermek ve COMT inhibitörlerini eklemek gibi. Tedaviye MAO-B inhibitörleri ve DA'de eklenmesi de olası seçeneklerdendir.

**On-off dalgalanmalar:** Dopaminerjik tedavi altındaki hastada önceden öngörülemeyen Parkinson semptomlarının ortaya çıkma halidir. Bazen on-off dalgalanmalar doz sonu kötüleşmelerle birlikte olabilir. Çözülmesi güç bir motor komplikasyondur. Çözüm; sıvı levodopa, sürekli intraduodenal levodopa infüzyonu veya apomorfın infüzyonu olabilir.

**Diskineziler:** Genellikle hastanın "on" periyodunda ortaya çıkan kıvrılma, koreiform veya distonik özellikteki istemsiz hareketlerdir. Tepe dozu diskinezi, difazik diskinezi ve off distonisi şeklinde ortaya çıkabilir. Çözüm; Tepe dozu diskinezisinde levodopa dozunu azaltmakla yanıt alınabilir. Difazik diskinezi ise levodopanin kanda hem yüksek olduğu durumda hem de tedavi edici düzeyin altına indiğinde ortaya çıkar. Çözüm güçtür. Off distonisi genellikle sabah uykudan uyanırken alt ekstremitelerde olan ağırlı distonik postürdür. Çözüm; Dopaminerjik etkinlik süresin daha uzun hale getirecek stratejiler denenebilir. Uzun etkili levodopa veya uzun etkili DA eklemek gibi. Amantadin ve klozapin de tedavi seçeneği olabilir.

**Donma (Freezing):** Hem on döneminde hem de off döneminde ortaya çıkabilir. Off döneminde görülüyorsa dopaminerjik tedaviyi artırıcı yaklaşımlar denenebilir.



# KONUŞMA METİNLERİ

Non-Motor Semptomlar; Yaşam kalitesi üzerinde ve özürllük oluşturmada ciddi ön plana geçen semptomlardır.

Demans: PH'da %28 - 44 oranında demans gelişebilmektedir. Yürütücü işlevler, vizuospatial ve dikkat bozuklukları belirgindir. Görsel halüsinasyonlar ön plandadır. Kolinesteraz inhibitörleri özellikle rivastigmin tedavide kullanılır. Antikolinergik ve DA'den kaçınılmalıdır.

Halüsinasyonlar ve psikoz: %25 ile %30 oranında görülür. Daha pür bir tedavi protokolüne geçilmelidir. Amantadin, antikolinergik ilaçlar, COMT inhibitörleri ve DA tedavilerde sadeleşme yapılmalıdır. Olası metabolik bozukluklar, enfeksiyonlar ve serebrovasküler hastalıklar da sorgulanmalıdır. Çözüm; klozapine ve ketiapine kullanılabilir.

Depresyon ve anksiyete: Depresyon PH'nın %40- 60'ında görülür. Çözüm; SSRI, SNRI depresyon tedavisinde kullanılabilir. MAO-B inhibitörü alan hastalarda olası serotonin sendromu açısından dikkatli olunmalıdır.

Anksiyete; sıklıkla off döneminde oluşur. Dopaminerjik tedaviyle bu durum ortadan kalkabilir. Devam ederse düşük doz benzodiazepanlar seçenek olabilir.

Uyku bozuklukları: REM uykusu davranış bozuklukları (RUBD), aşırı gündüz uykululuğu ve değişmiş uyku-uyanıklık siklusu gibi bozukluklar görülebilir. Bu durumda uyku öncesi alınan dopaminerjik tedavinin dozu azaltılmalıdır. Devam ederse düşük doz klonazepam, melatonin tedavide etkili olur. Aşırı gündüz uykululuğu DA yan etkisinde olabilir. Tedavisinde modafinil faydalıdır.

OTONOMİK DİSFONKSİYONLAR; Ortostatik hipotansiyon, kabızlık, sık idrara çıkma ve hemen idrar yapma isteği (urgency), aşırı aktif mesane, disfaji ve sialore gibi semptomları içerir. PH bu semptomlardan hangisi varsa ona yönelik semptomatik tedavi uygulanır.

Sonuç olarak ileri evre PH yönetimi zor ve meşakkatli, problemlidir. Temel hedef hastanın hayat kalitesini arttırmak üzerinedir. Medikal tedavi yetersiz kalabilir, yoğun bir destek, egzersiz ve bakım beraberliği mutlak gereklidir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## YAŞLI HASTAYI KISITLI ZAMANDA HIZLI DEĞERLENDİRME

### FATMA ÖZGE KAYHAN KOÇAK

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI AD. GERİATRİ BD.

Yaşlı hastayı değerlendirmek; birden fazla hastalığın bir arada bulunması, çoklu ilaç kullanımının olması ve geriatrik sendromlar olarak da adlandırılan ileri yaşta sıklığı artan ek hastalıklarında görülmesiyle birlikte poliklinik şartlarında uzun zaman alan ve dikkat gerektiren bir iş haline gelmektedir. Multidisipliner bakış açısı da gerektirdiği için, ne zaman hangi disiplinden yardım almak gerektiği hastanın iyilik hali için önem arz etmektedir.

Kısıtlı zamanda geriatri dışı kliniklerde yaşlı hastayı her boyutuyla ele almak gerektiğinde, hızlı bir şekilde yeterli değerlendirme için buradaki öneriler yardımcı olacaktır.

#### Kapsamlı geriatrik değerlendirme nedir?

Kapsamlı geriatrik değerlendirme (KGD), interdisipliner bir yaklaşım ile yaşlı bireyin uygun ve doğru değerlendirilmesini sağlamaktadır (1). Yapılan çalışmalar, akut sebeplerle hastaneye kabul edilen yaşlı hastalar için KGD'nin, olağan tıbbi bakım alanlara kıyasla mortaliteyi azaltmada ve bağımsızlığı iyileştirmede etkili olduğunu göstermektedir (2). Ayrıca tekrar hastaneye başvuru oranlarını ve tekrar yatışları azalttığını gösteren yayınlar da mevcuttur.

#### 1. Fizik Muayene

Yaşlı hastaların muayenesi, akılda tutulması gereken bazı genel hususların olmasına rağmen, genel fizik muayeneye benzerdir. Fizik muayene, hangi alanların daha derinlemesine veya sistematik değerlendirme gerektirdiğine rehberlik etmektedir.

##### 1.1. Kırılabilirlik Değerlendirmesi

Kilo kaybı olan, düşkün, halsiz gözükene ya da bunların varlığını dile getiren, hareketlerde yavaşlama olan ileri yaş-taki kişiler, kırılabilir kabul edilebilir. Kırılabilirliğin mortalite ile ilişkisi olduğu bilinmektedir (3). Klinik görünüm ile ya da 1-2 dakika sürecek bir ölçekle varlığı ortaya konabilir (tablo 1 ve 2)

#### Tablo1. Klinik kırılabilirlik ölçeği (4)

<b>1. Çok sağlıklı:</b> Sağlam, aktif, enerjik, iyi motive edilmiş; bu insanlar genellikle düzenli olarak egzersiz yaparlar ve yaşlarına göre en sağlıklı gruptur
<b>2. İyi:</b> Aktif hastalığı olmayan, ancak kategori 1'deki insanlara göre daha az zinde olan grup
<b>3.Tedavi edilen komorbid hastalığıyla iyi:</b> Hastalık semptomları kategori 4'tekilere göre daha iyi kontrol edilen
<b>4.Açıkça korumasız:</b> Açıkça bağımlı olmasalar da, bu insanlar genellikle yavaşlama ya da hastalanma nedeniyle şikayet ederler.
<b>5.Hafif kırılabilir:</b> Enstrümental yaşam aktivitelerinde sınırlı olarak başkalarına bağımlı
<b>6.Orta kırılabilir:</b> Hem enstrümental günlük aktivitelerde hem de diğer günlük aktivitelerde yardıma ihtiyaç duyar
<b>7.Ciddi kırılabilir:</b> Günlük yaşam aktiviteleri için tamamen başkalarına bağımlı olanlar

# KONUŞMA METİNLERİ

**Tablo 2. FRAIL ölçeği (5)**

	Hiçbir zaman, Nadiren	Sıkça, Çoğu zaman
Son dört hafta içinde ne kadar sıklıkta yorgun hissettiniz?	0	1
Dinlenmeden ve yardım almadan on basamak merdiven çıkarken güçlük yaşar mısınız?	0	1
Dinlenmeden ve yardım almadan birkaç yüz metre yürümede güçlük yaşar mısınız?	0	1
Son on iki ay içinde %5 ya da 4.5kg kaybınız oldu mu?	0	1
Miyokard infarktüsü Böbrek hastalığı Angina Kanser Konjestif kalp yetmezliği	Hipertansiyon Astım Diyabetes mellitus Artrit KOAHA İnme	<5→0 ≥5→1
Toplam		

1-2 kriterin olması pre-frail, 3 veya daha fazla kriterin olması kırılabilirlik olarak değerlendirilir.

## 1.2. Duyu Kayıplarının Değerlendirilmesi

Muayene sırasında duyma kaybı hakkında ince ipuçları fark edilebilir, ancak bunlar, duyma azlığında dudak okuma ya da kötü duyulan cümlelerin sonrasında muallak cevaplar vererek genellikle saklanabilir. Duymayı hızlıca değerlendirmek için subjektif bir değerlendirme olmasına rağmen fısıltı testi kullanılabilir, kulağa sayılar fısıldanarak ve hastanın sayıları tekrarlaması istenebilir.

İleri yaşta görme kaybına yol açan en sık 4 sebep; senil katarakt, glokom, makula dejenerasyonu ve diyabetik retinopati'dir. Parmak sayısı sorularak ya da kitaptan bir satır okutularak ilk değerlendirme yapılabilir. Araba sürüyorsa kaza sayısının artması, sakarlıktan şikayet etme de görme kaybının bir göstergesi olabilir.

## 1.3. Yürüme Ve Denge Değerlendirmesi

Muayene sırasında yapılan gözlem (yardımsız yürüme, sandalyeden kalkarken kolçaklara tutunma, ayağa kalktığında dengede durma) son derece faydalıdır. Mutlaka her 65 yaş üstü kişiye "bir yıl içinde hiç düştünüz mü?" diye sorulmalı, cevap evet ise oturur ve/veya yatar pozisyondan hızlı kalkarken bir şikayetlerinin olup olmadığı, yürüme, denge bozukluğu ve görme bozukluğu varlığı sorgulanmalıdır. Son 12 ayda iki veya daha fazla düşme öyküsü olan yaşlılara ileri değerlendirme gerekmektedir. "Zamanlı kalk ve yürü testi" temel mobilite fonksiyonlarını değerlendirdiği için sık kullanılan bir araçtır ve bu testte kişi normal bir sandalyeden ayağa kalkar, 3 metre yürür, döner ve tekrar sandalyeye yürür ve oturur (6).

## 1.4. Postural Kan Basıncı Ölçümü

Bu muayene, kişinin volüm durumunu, ilaç etkilerini ve baş dönmesi veya düşme nedenleri hakkında ipuçları vermektedir. Hasta en az beş dakika düz yattıktan sonra ayağa kalkmalı ve ayakta kaldıktan Bir ve üç dakika arasında kan basıncı ölçülmelidir. Sistolik kan basıncında 20 mmHg'den fazla veya diastolik kan basıncında 10 mmHg'den fazla bir düşüş olması postural hipotansiyonun varlığını desteklemektedir (7).

## 1.5 Beslenme ve kilo kaybı

Düzenli olarak kilo takip edilmelidir, kıyafetlerin bollaşması kilo kaybına işaret edebilir. Malnutrisyon riskini taramak için en hızlı test Kısa Malnutrisyon Tarama Ölçeği-65 dir (Short Nutritional Assessment. Questionnaire-SNAQ<sup>65+</sup>)(tablo 3) (8).

# KONUŞMA METİNLERİ

**Tablo 3. Kısa Malnutrisyon Tarama Ölçeği-65**

1) Kilo kaybı	< 4 kg		≥ 4kg
2) Üst-orta kol çevresi (cm)	≥ 25 cm		< 25 cm
3) İştah ve işlevsellik	İştah iyi Ve/ veya İşlevselliği iyi	İştahı azalmış Ve İşlevselliği kötüleşmiş	
4) Tedavi planı	Beslenmesi iyi	Malnutrisyon riski var	Malnutrisyon

## 1.6 Üriner İnkontinans

Üriner inkontinans (Üİ), istemsiz olarak herhangi bir miktarda idrar kaçırma yakınması olarak tanımlanır (9). Akut Üİ, ani gelişen, genellikle geriye döndürülebilir, tedavi edilebilir nedenlere bağlı gelişen Üİ tablosudur (10) Kronik Üİ ise stres Üİ, urge Üİ, miks tip Üİ, taşma Üİ ve fonksiyonel Üİ olarak beş alt tipe ayrılır. Geriatrik hastalarda kullanılan idrar kaçırmanın varlığını ve şeklini sorgulayan üç sorudan oluşan 3IQ test (The 3 Incontinence Questions: 3IQ) ile hasta kısa zamanda hızlıca değerlendirilebilir (tablo 3) (11).

**Tablo 3. 3IQ TEST**

3IQ TEST (The 3 Incontinence Questions)		
SORU	CEVAP	
1. Son üç ay içerisinde az miktarda da olsa hiç idrar kaçırdınız mı?	Evet (ise 2. Soruya geçiniz.)	Hayır (ise testi sonlandır.)
2. son 3 ay içerisinde idrar kaçırdınız mı? (verilen tüm yanıtları işaretleyiniz.)	a. Öksürme, hapşırma, eşya kaldırma veya egzersiz gibi fiziksel aktiviteler sırasında b. İdrara sıkıştığınızı veya idrar yapmanız gerektiğini hissettiğiniz ancak tuvalete yeterince hızlı gidemediğinizde c. Fiziksel aktivite veya sıkışma hissi olmadan	
3. Son üç ay içerisinde aşağıdaki durumlardan hangisinde idrar kaçırmanız daha sık oldu? (sadece birini işaretleyiniz.)	a. Öksürme, hapşırma, eşya kaldırma veya egzersiz gibi fiziksel aktiviteler sırasında b. İdrara sıkıştığınızı veya idrar yapmanız gerektiğini hissettiğiniz ancak tuvalete yeterince hızlı gidemediğinizde c. Fiziksel aktivite veya sıkışma hissi olmadan d. Eşit derecede fiziksel aktivitede olduğu kadar sıkışma hissi ile	
3. Sorunun cevabına göre inkontinans tipini belirleme	a. Çoğunlukla fiziksel aktivite ile	Sadece stres Üİ veya stres tipi baskın Üİ
	b. Çoğunlukla sıkışma ile	Sadece urge Üİ veya urge baskın Üİ
	c. Fiziksel aktivite veya sıkışma hissi olmadan	Diğer nedenler
	d. Aktivite ve sıkışma eşit ise	Miks tip Üİ

## 1.7 Sarkopeni değerlendirilmesi

Sarkopeni, ilerleyen yaş ile birlikte kas kütlelerinde ve gücünde azalma demektir (12). Sarkopeni riskini belirlemek için klinik uygulamada SARC-F kullanılabilir, sarkopeni riski olan yaşlılar ileri değerlendirme için geriatri kliniklerine yönlendirilebilir (13).

# KONUŞMA METİNLERİ

Tablo 4 SARC-F skalası

Komponent	Soru	Skorlama
Kuvvet	4,5 kg'lık bir ağırlığı kaldırmada ve taşımada ne kadar zorlanıyorsunuz?	Hiç : 0 Biraz:1 Çok veya imkansız :2
Yürümede yardım	Bir odaya ne kadar zorlukla yürürsünüz?	Hiç : 0 Biraz:1 Çok, yardımla veya imkansız :2
Sandalyeden kalkma	Sandalye veya yataktan transferde ne kadar zorlanırsınız?	Hiç : 0 Biraz:1 Çok, yardımla olmadan imkansız :2
Merdiven çıkma	10 basamak merdiven çıkmakta ne kadar zorlanırsınız?	Hiç : 0 Biraz:1 Çok veya imkansız :2
Düşmeler	Geçen yıl kaç kez düştünüz?	Hiç : 0 1-3 düşme:1 ≥4 düşme :2

## 2. Fonksiyonel, Sosyal, Çevresel Değerlendirme

### 2.1. Fonksiyonel değerlendirme

Fonksiyonel değerlendirme; mobilite, günlük yaşam aktiviteleri ve kullanılan teknolojilerle etkileşim yeteneği gibi birçok faktörü kapsayabilir. Fonksiyonelliği etkileyen diğer bir faktör de duyu kaybıdır, çünkü görme veya işitme zayıflığı olan biri, başkaları kadar işlevsel olabilir, çok farklı başa çıkma stratejileri geliştirmiş olabilir. Ayrıca fonksiyonellik sadece kapsamlı geriatrik değerlendirme için değil, elektif herhangi bir tedaviye karar vermek için de önemlidir. Fonksiyonellikteki ani kayıp, akut hastalığa işaret edebilir ve araştırılması gerekebilir ya da yavaş devam eden bir işlev kaybı, hastayı daha destekleyici bir bakım ortamına yönlendirmeyi gerektirebilir. Fonksiyonelliği değerlendirmenin iki bileşeni vardır, birincisi bu kişi neler yapabilir ve gerçekte ne kadarını yardımsız yapabilmektedir ve bu yapabileceklerindeki değişiklik ne kadar sürede değişiklik göstermiştir. Takibi kolaylaştırması açısından Katz günlük yaşam aktivite skalası ve Lawton-Brody enstrümental günlük yaşam aktivite skalası kullanılabilir (14-15).

### 2.2 Sosyal ve çevresel değerlendirme

Sosyal ve finansal koşullar, fiziksel ve zihinsel refah üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Hastaların tıbbi tavsiyelere uyma yeteneklerini ve eğilimlerini, birinci basamak ve acil servise gitme sıklığını etkilerler. Sağlık bakım profesyonellerinin tavsiyelerini ve desteklerini en iyi şekilde uyarlamak için hastanın sosyal durumu ve destek alacağı çevrenin farkında olmak hayati derecede önemlidir.

Hastaya tek başına yaşayıp yaşamadığı, ihtiyacı halinde kimlerden (aile, komşu, evde bakım hizmeti vs) yardım aldığı, bu yardıma ne sıklıkta ihtiyacı olduğu, nerede yaşadığı (huzurevi, bakımevi, kendi evi), evde bakıma muhtaç biri olup olmadığı, dışarı çıkarken ne kadar yardıma ihtiyacı olduğu sorgulanmalıdır. Çevresel faktörlerden özellikle yaşadığı yerin fiziksel koşulları (merdiven varlığı, asansör varlığı, bahçe vb açık hava alanlara yakınlığı vs) sorgulanmalıdır.

## 3. Psikolojik bileşenler

### 3.1. ruhsal durum

İleri yaştaki kişiler depresyon belirtilerini daha az dile getirmekte ve bu şikayetleri yaşlanmanın etkilerine bağlayabilmektedirler. Ağrı, uykusuzluk, iştahsızlık gibi somatik belirtiler ise, genç yaşlara göre ileri yaşta daha yaygın görülmektedir. Hasta Sağlığı Anketi 2 (PHQ-2), 65 yaş ve üstü yetişkinler için onaylanmış, majör depresyonun 2 ana bulgusu olan depresif duygu durumu ve anhedoniyi sorgulayarak depresyon varlığını tarayan pratik bir tarama aracıdır ve şu iki sorudan oluşmaktadır: 1. Geçtiğimiz ay boyunca, genellikle bir şeyler yapmaya çok az ilgi veya zevk duyduunuz mu? 2. Geçtiğimiz ay boyunca, sık sık kendinizi üzgün, depresif veya umutsuz hissetmekten rahatsız oldunuz mu?(tablo 5) (16).

# KONUŞMA METİNLERİ

Tablo 5. Hasta Sağlığı Anketi 2

Son 2 hafta içinde aşağıdaki sorunlardan herhangi biri sizi ne sıklıkla rahatsız etti?	Hiçbir zaman	Bazı günler	Günlerin yarısından fazlasında	Hemen hemen her gün
Bir şeyler yapmaya çok az ilgi veya zevk	0	1	2	3
Üzgün, depresif veya umutsuzluk hissi	0	1	2	3

### 3.2. Kognitif fonksiyon değerlendirilmesi

60 yaşından sonra her 5 yılda bir demans prevalansı ikiye katlanmaktadır. Bu nedenle kognitif fonksiyon değişikliğinin varlığını saptamak, kişinin hayat kalitesi için önemli bir yer tutmaktadır. Yatak başı bile yapılabilen en hızlı değerlendirme Mini-Cog testidir. Saat çizdirme testinden ve 3 kelime testinden oluşmaktadır. Bu test ile yakın hafıza ve yürütücü fonksiyonlar basit bir şekilde değerlendirilebilir.

### 4. İlaçların gözden geçirilmesi

İlaçların gözden geçirilmesi, kapsamlı geriatrik değerlendirmenin temel bir bileşenidir. Birden fazla komorbiditesi olan yaşlı hastalar, bazı ilaçları kanıta dayalı olabilirken, bazı kullandıkları ilaçlar ise, özellikle kombinasyon halinde, yarardan çok zarar verebilmektedir. Başka bir ilacın yan etkisi, ek bir ilaç tedavisiyle düzeltilmeye çalışılmaktadır.

Her ilaç için şu 5 soru sorulmalıdır; “Bunu düzenli alıyor musun?”, “Ne sıklıkta?”, “Ne için?”, “Sence işe yarıyor mu?”, “Herhangi bir yan etkisi var mı?”. bu beş sorunun cevabı ile tüm ilaçlar tekrar gözden geçirilmeli, uygunsuz olan ilaçlar kesilmelidir.

### Kaynakça

1. Savaş S, Akççek F. Kapsamlı geriatrik değerlendirme. Ege Journal of Medicine 2010;49(Suppl3): 19-30
2. Comprehensive Geriatric Assessment Toolkit for Primary Care Practitioners BGS toolkit
3. Peter Hanlon , Barbara I Nicholl , Bhautesh Dinesh Jani , Duncan Lee , Ross McQueenie, Frances S Mair. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants, Lancet Public Health . 2018 Jul;3(7):e323-e332
4. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2005;173(5):489-95.
5. Abellan van Kan G, Rolland YM, Morley JE, Vellas B. Frailty: Toward a clinical definition. J Am Med Dir Assoc 2008;9:71e72. Ve Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, et al. The I.A.N.A. Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. J Nutr Health Aging 2008;12:29e37
6. Mathias S, Nayak US, Isaacs B: Balance in elderly patients: the “Get-up and Go” test. Arch Phys Med Rehabil 1986, 67(6):387-389. Ve Podsiadlo D, Richardson S: The Timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc 1991, 39(2):142-148
7. R. Freeman, W. Wieling, F.B. Axelrod, D.G. Benditt, E. Benarroch, I. Biaggioni, W.P. Cheshire, T. Chelmsky, P. Cortelli, C.H. Gibbons, D.S. Goldstein, R. Hainsworth, M.J. Hiltz, G. Jacob, H. Kaufmann, J. Jordan, L.A. Lipsitz, B.D. Levine, P.A. Low, C. Mathias, S.R. Raj, D. Robert-son, P. Sandroni, I. Schatz, R. Schondorff, J.M. Stewart and J.G. van Dijk, Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome, Clin Auton Res 21 (2011), 69-72
8. Wijnhoven AH. H, Schilp J, Schueren Marian AE et al. Development and validation of criteria for determining undernutrition in community-dwelling older men and women: The Short Nutritional Assessment Questionnaire 65+ Clin Nutr 2012; 31(3): 351-358
9. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A and Wein A 2003 The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society Urology 61 37-49

# KONUŞMA METİNLERİ

10. Gibbs C F, Johnson T M and Ouslander J G 2007 Office Management of Geriatric Urinary Incontinence Am. J. Med. 120 211–20
11. Kraus S R, Brubaker L and Lin F 2006 The Sensitivity and Specificity of a Simple Test to Distinguish Between Urge and Stress Urinary Incontinence Obstet. Gynecol. 108 450–1
12. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. J Lab Clin Med. 2001;137:231–243
13. Bahat G, Yilmaz O, Kiliç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in regard to sarcopenia definitions, muscle mass and functional measures. J Nutr Health Aging 2018;22:898-903
14. Katz S., Downs D., Cash H.R. & Grotz R.C. (1970) Progress in Development of the index of ADL. Gerontologist 10, 20–30
15. Lawton MP, Brody EM (1969) Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 9(3):179–186
16. Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2003). The Patient Health Questionnaire-2 Validity of a Two-Item Depression Screener. Medical Care, 41(11), 1284–1292.

# KONUŞMA METİNLERİ

## SGLT2 İNHİBİTÖRLERİ KALBİ KORUR MU?

**FERDA SEVİMLİ**

KONYA ŞEHİR HASTANESİ, ENDOKRİNOLOJİ

Böbrek proksimal tübüllerinde bulunan SGLT-2 ve SGLT-1 sistemi, glukoz reabsorbsiyonundan sorumludur. Proksimal tübüldeki glukoz reabsorbsiyonunun yaklaşık %90'ı SGLT-2 aracılı gerçekleşir. Sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri (SGLT-2i) böbrek proksimal tübüllerinde glukoz reabsorbsiyonunu engelleyip, glukozuri, diürez ve natriüzeze neden olarak etkili olan ve 2012 yılından beri kullanılan antidiyabetik ajanlardır. Adeta bir diüretik gibi ekstravasküler ve intravasküler volümde azalmaya neden olurlar. Kan basıncı ve vücut ağırlığını da azaltırlar. Diüretiklerden farklı olarak böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olmadığı gibi, renal klinik kötüleşme ile ilgili sonuçları da düzelttikleri bildirilmiştir. SGLT-2i'nin KV olumlu etkileri gösterildikten sonra, bu ilaç sınıfının sadece glukozürik bir antidiyabetik olmaktan daha fazla anlam ifade edeceğine ilişkin yorumlar artmıştır. Bu yorumların büyük kısmı reseptör düzeyindeki etkilerine dayalı patofizyolojik mekanizma ve antidiyabetik olarak denendiği çalışmalarda elde edilen sonuçlar, önemli bir kısmı da hayvan deneylerine dayanmakla birlikte, bir bütün olarak gösterilmiş değildir.

Kardiyorenal komorbiditeleri olan hastalarda birçok SGLT-2i'nin kardiyorenal yarar gösterdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, SGLT-2i'nin glisemik kontrol üzerine sadece orta derecede etkisi vardır, pahalıdırlar ve uzamış glukozürinin etkileri konusunda uzun dönem güvenlik verisi sınırlıdır. Aşıkardiyorenal hastalığı olmayan diyabetli bireylerde kardiyovasküler (KV) sonuçlar üzerine yeterli veri yoktur.

SGLT-2i aşağıda sıralanan durumlarda tercih edilirler (listelenen spesifik ilaçlar plasebo kontrollü çalışmalarda anlamlı yararlı etkileri gösterilmiş ilaçlardır):

- Metformin ve yaşam tarzı değişikliği ile glisemik hedeflere ulaşamamış aşıkardiyorenal kalp hastalığı (ASKH) olan hastalar (empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin)
- İdrar albumin/kreatinin oranı >300 mg/g ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <90 ml/dk olan hastalar (kanagliflozin, dapagliflozin)
- İki oral ajanla glisemik kontrol sağlanamamış, metformin ve insülin kombinasyonunun terapötik bir seçenek olmadığı hastalarda üçüncü basamak ajan olarak
- Metformin ve insülin tedavisi ile kontrol sağlanamamış, GLP-1 reseptör agonistlerinin kontrendike olduğu ve insülin dozunun artırılmasının kilo alımına yol açtığı hastalarda üçüncü basamak ajan olarak
- Metformin ile kontrol sağlanamamış, enjeksiyon tedavisi kabul etmeyen ve kilo alımı ve hipoglisemi riskinin önemli olduğu hastalarda ikinci basamak ajan olarak

SGLT-2i Tip 1 diyabetes mellituslu (DM) hastalarda, daha önce diyabetik ketoasidoz öyküsü olanlarda ve GFR <45 ml/dk (dapagliflozin, empagliflozin), <30 ml/dk (kanagliflozin) ve <60 ml/dk (ertugliflozin) olanlarda kullanılmamalıdır. Sık bakteriyel idrar yolu enfeksiyonu ve genitoüriner mantar enfeksiyonu öyküsü olanlarda, düşük kemik mineral dansitometrisi ve kırık ve düşme için yüksek risk taşıyanlarda, ayak ülseri öyküsü veya riski olanlarda ve diyabetik ketoasidoza yatkınlık yaratan durumlarda kullanımlarından kaçınılmalıdır. Hafif derecede dehidratasyona neden olabildiklerinden, akut renal hasara predispozisyon yaratan durumlarda ve ajanlarla birlikte dikkatli kullanılmalıdırlar.

SGLT-2i'ni birebir karşılaştıran hiçbir çalışma yoktur. Kanagliflozin 300 mg, 10 mg dapagliflozin veya 25 mg empagliflozine nazaran bir miktar daha fazla HbA1c düşürmektedir.

SGLT-2i natriüretik ve diüretik etki ile ön yükü azaltarak ventrikül yüklenmesini olumlu yönde iyileştiriyor olabilirler. Dapagliflozinin Tip 2 DM hastalarında doku sodyumunu da azalttığı gösterilmiştir. Bu etkinin, sistemik etkiden saklanan ve glikozaminoglikanların arasında biriken sodyumun vücuttan atılımı şeklinde gerçekleştiği düşünülmektedir.



# KONUŞMA METİNLERİ

mektedir. Bu etkiler volüm kontraksiyonuna yol açmaktadır ki, empagliflozin ile yapılan bir çalışmada KV yarar önemli ölçüde bununla ilişkilendirilmiştir. SGLT-2i volüm kontraksiyonunu doğrudan interstisyel sıvıyı azaltarak da yapıyor olabilirler.

Klinik araştırmalarda gliflozinlerin idrarla glukoz ve sodyum atılımı sayesinde kan basıncında hafif azalma ve kilo kaybı (uzun süreli tedaviyle 3 kiloya kadar) meydana getirdikleri gösterilmiştir. Tam etkinin açığa çıkması için en az 6 aylık bir tedavi süresine gerek olduğu bildirilmektedir. Ancak KV açıdan olumlu olarak adlandırılan bu etkilerin spesifik olarak kalp yetersizliğine özgü faydalarına dair net kanıtlar henüz bulunmamaktadır.

SGLT-2i'nin miyokarda Na-H exchanger 1 (NHE) reseptörüne inhibitör olarak bağlandığı yönünde önemli kanıtlar bulunmaktadır. Bu reseptörün bir başka izoformu böbrekte eksprese edilmektedir ve tübüler sodyum geri alımından sorumludur. Gliflozinlerin bu reseptörü de inhibe ettiğine dair işaretler bulunmaktadır. Deneysel KY modellerinde sitozolik sodyum ve kalsiyumu arttırdığı bilinen NHE'nin inhibisyonu çok çeşitli yollarla faydalı olabilir. Bu yollardan en az bir tanesi insülin direnci varlığında mitokondriyal işlevin iyileştirilmesi olabilir. Direkt miyokardiyal etkiye dair bir diğer yolak da, kardiyak fibrozisin azaltılması olabilir. Empagliflozinin diyabetik fare modelinde kardiyak fibrozisi ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir.

Gliflozinlerin karaciğerde keton cisimlerinin üretimini artırdıkları bilinmektedir. Keton cisimcikleri alternatif ve daha verimli bir yakıt durumundadır. Bu verimlilik, KY gibi durumlarda kritik öneme sahip olabilir.

Hayvan modelinde dapagliflozinin plazma glukoz seviyelerinin yanı sıra adipokin düzeylerini ve adiposit büyüklüğünü de azalttığı ortaya konmuştur. Açık kalp cerrahisine giden hastalardan elde edilen adiposit dokularında dapagliflozinin pro-inflamatuar kemokinlerin salınımını azalttığı ve epikardiyal adipositlerin farklılaşmasını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Deneysel hayvan modelinde, akut dapagliflozin uygulamasının endotel bağımlı vazodilatasyonu doza bağımlı biçimde artırdığı, kronik uygulamanın ise endotel işlevini in vivo vasküler adezyon moleküllerini ve makrofajların damar duvarı infiltrasyonunu azaltarak iyileştirdiği ortaya konmuştur. Sonuçta gliflozinler, ortaya konulmuş ya da henüz ortaya konulmamış etkileriyle KY sendromunun tüm fenotiplerinde kendine geniş bir yer edinmeye kuvvetle adaydırlar.

Tip 2 DM'li ve ASKH öyküsü olan hastalarda SGLT-2i tercih edileceğinde yapılan çalışmalar ışığında empagliflozin ilk tercih olarak önerilmektedir. Kanagliflozinin de KV yararı gösterilmiş olsa da bu ilaç ile tedavi edilen hastalarda alt ekstremitte amputasyonları ve kırıklarında artmış risk gözlenmiştir. Dapagliflozinin ise primer analizde aterosklerotik KV morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmemiştir. Primer çalışmanın alt grup analizlerinde ise KV sonuçları azaltmıştır. Bu zamana kadar yapılan KV çalışmalar majör KVH olaylarının hazard oranını arttırmak için çok yüksek riskli popülasyonlarda yürütülmüştür ve göreceli kısa sürelerde tamamlanmıştır. Empagliflozin ve kanagliflozin çalışmalarıyla karşılaştırıldığında dapagliflozin çalışmasında KVH tanısı kesin katılımcı oranı daha düşüktür; multiple KV risk faktörü olanların oranı daha yüksektir. Hasta popülasyonundaki bu farklılık aterosklerotik KVH sonuçlarındaki farklılıkları açıklayabilir. Bununla birlikte ertugliflozin çalışması sadece yerleşik KVH tanısı olanlarla yapılmış fakat birleşik sonlanımda (KV ölüm, nonfatal miyokardiyal infarkt veya nonfatal inme) üstün bir yararı gösterilmemiştir.

Üç majör KVH sonuç çalışmalarının meta-analizinde (empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin) plasebo ile karşılaştırılan SGLT-2i majör advers KV olay riskini azaltmıştır ve KY'nden yatışı veya KV ölüm birleşik sonlanımını azaltmıştır. Gözlemsel çalışmalarda da benzer bulgular rapor edilmiştir. Majör KV olay (miyokard infarktüsü, inme, KV ölüm) riskini azaltmada SGLT-2i'nin klinik yararı yerleşik ASKH tanısı olan hastalarla sınırlanmış; multiple KVH risk faktörü olanlarda yararı gösterilememiştir.

## **Empagliflozin:**

SGLT-2i'nin tip 2 DM'de KV sonuçlar üzerine etkisini değerlendiren ilk çalışma EMPAREG OUTCOME çalışmasıdır. Randomize, çift kör çalışmaya Tip 2 DM ve yerleşik KVH tanısı olan 7028 hasta (ortalama HbA1c düzeyleri %8) dahil edilmiş ve empagliflozin (10 veya 25 mg) ile plasebo KV sonuçlar açısından karşılaştırılmıştır. Hastaların çoğun-

# KONUŞMA METİNLERİ

luđu metformin, antihipertansif ve lipid dűşűrűcű ajanlar almakta imiř. Her iki grupta hastaların yaklaşık %48'i insűlin kullanmaktaymıř.

Üç yıl sonra, primer sonlanım (KV nedenlerden űlűm, nonfatal miyokardiyal infarkt veya nonfatal inmeden oluřan birleřik sonlanım) empagliflozin grubunda daha az hastada geliřmiřtir. Bu bulgular KV nedenlerden űlűm riskinde anlamlı azalmadan daha çok etkilenmiřtir. Tek bařına nonfatal miyokardiyal infarkt veya nonfatal inme geliřimi açısından anlamlı fark bulunmamıřtır. Kalp yetersizliđinden hospitalizasyon empagliflozin grubunda daha dűřűk bulunmuřtur. Diyabeti olsun veya olmasın dűřűk ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY) olan hastalarda empagliflozinin KV mortaliteyi ve kalp yetersizliđinin kűtűleřmesini azalttıđı gűsterilmiřtir.

## **Kanagliflozin:**

Kanagliflozinin Tip 2 DM'li ve yűksek KV riskli hastalarda KV ve renal etkinliklerini ve gűvenlik sonuçlarını deđerlendirmek için tasarlanmıř CANVAS çalıřmasında 10142 hasta (ortalama HbA1C dűzeyleri %8.2) random olarak plasebo ve kanagliflozin grubuna ayrılmıřlar. Hastaların çođunluđu metformin, antihipertansif ve lipid dűřűrűcű ajanlar almakta imiř. Her iki grupta hastaların yaklaşık yarısı insűlin kullanmaktaymıř.

Ortalama 3.6 yıl takip sonunda, primer sonlanım (KV nedenlerden űlűm, nonfatal miyokardiyal infarkt veya nonfatal inmeden oluřan birleřik sonlanım) kanagliflozin grubunda daha dűřűk geliřmiřtir. Tek bařına KV nedenlerden űlűm, nonfatal miyokardiyal infarkt veya nonfatal inme geliřiminde azalma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıřtır. Kalp yetersizliđinden hospitalizasyon riski kanagliflozin grubunda daha dűřűk bulunmuřtur.

## **Dapagliflozin:**

Dapagliflozinin KV ve renal etkilerini arařtıran DECLARE-TIMI 58 alıřmasında, KV riski olan veya KVH olan 17160 Tip 2 DM'li hastaya (ortalama HbA1c dűzeyleri %8.3) random olarak dapagliflozin ve plasebo verilmiř. Hastaların çođunluđu metformin, antihipertansif ve lipid dűřűrűcű ajanlar almakta imiř. Her iki grupta hastaların %40'ı insűlin kullanmaktaymıř.

Takip sűresi ortalama 4.2 yıldır. İki tane primer sonlanım noktası deđerlendirmeye alınmıřtır. Birincil hipotezi non-inferiorite olan çalıřmada, ilk primer sonlanım (KV nedenlerden űlűm, nonfatal miyokardiyal infarkt veya nonfatal iskemik inmeden oluřan birleřik sonlanım) açısından dapagliflozinin plaseboya gűre non-inferior olduđu ( $p < 0.001$ ) fakat superiorite açısından anlamlı p deđerine ulařamadıđı tespit edilmiřtir. İkinici primer sonlanımda (KV űlűm veya KY için hospitalizasyondan oluřan birleřik sonlanım) ise, dapagliflozin grubunda daha çok KY için hastaneye yatıřta azalma kaynaklı anlamlı bir azalma saptanmıřtır. Herhangi bir nedenden űlűm açısından iki grup arasında fark saptanmamıřtır.

Yapılan subgrup analizlerinde, dapagliflozinin KV olayları űzellikle KY'den yatıřı ASKH veya KY űykűsűnden bađımsız birçok hastada űnlediđi gűsterilmiřtir. Hastaların ođunluđunun KY űykűsű yoktur ve yeni klinik KY geliřiminin űnlenmesi dikkat çekicidir. Dapagliflozin KY yatıřlarını hem DEF-KY hem de DEF-KY olmayanlarda azaltırken, KV űlűmleri sadece DEF-KY grubunda azaltmıřtır. Takip eden bir analizde dapagliflozinin atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter insidansını da azalttıđı gűsterilmiřtir.

Majűr advers KV olaylar için bulguların aksine, meta-analizler bazalde yerleşik ASKH veya KY varlığı olsun olmasın SGLT-2i'nin kullanımının kalp yetersizliğinden hospitalizasyonu azalttığını gűstermiřtir. Dapagliflozin ile yapılan DAPA-HF ve DEFINE-HF alışmaları, standart KY tedavisine eklenen SGLT-2i'lerin diyabetten bağımsız KY olgularında klinik yarar sağladığını gűstermiř ve KY tedavisine yeni bir boyut getirmiştir.

Başlangıçta sadece glisemik kontrol amacıyla geliştirilen SGLT-2i, çalışmalardan elde edilen veriler işiğında endokrinoloji, nefroloji ve kardiyoloji kılavuzlarında giderek daha çok yer bulan umut verici ajanlardır.

## **Kaynaklar**

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.

# KONUŞMA METİNLERİ

2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 ;377(7):644-657.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357.
4. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 2017, 18;136(3):249-259.
5. Udell JA, Yuan Z, Rush T, et al. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation.* 2018;137(14):1450-1459.
6. Filion KB, Lix LM, Yu OH, et al. Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major adverse cardiovascular events: multi-database retrospective cohort study. *BMJ.* 2020;370:m3342.
7. <https://www.uptodate.com/contents/sodium-glucose-co-transporter-2-inhibitors-for-the-treatment-of-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus> [26.7.2021]
8. Cavusoglu Y, Altay H, Cahn A, et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure therapy. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2020;48(3):330-354.
9. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation.* 2019;139(22):2516-2527.
10. 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.
11. Packer M, Anker SD, Butler J, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-1424.
12. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, et al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation.* 2020;141(15):1227-1234.
13. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
14. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation.* 2019;140(18):1463-1476.
15. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):356-363.
16. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:2528-36.

# KONUŞMA METİNLERİ

## ADRENAL İNSİDENTALOMAYA YAKLAŞIM

### FETTAH ACIBUCU

SBU ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Adrenal insidentaloma, adrenal hastalık dışında diğer nedenlerle yapılan radyolojik görüntülemelerde tesbit edilen adrenal lezyonlar olarak tanımlanır (1). Prevalansı otopsi serilerinde %6, CT taramalarında %4 civarındadır. Yaşla sıklığı artar 30 yaş altında %1 den az iken 70 yaş üstünde ise %7'ye çıkar (1). Adrenal insidental olarak tesbit edilen bir lezyon adrenal adenom, adrenokortikal karsinom, Feokromositoma, Adrenal metastazlar, Fokal adrenal granülomatoz hastalık, Adrenal myelolipoma olabilir (2). Adrenal insidentaloma tesbit edildiğinde Malign mi? Fonksiyonel mi? soruları sorulmalıdır. Yaş, erkek cinsiyet, tümör çapı, non insidental tespit, CT de yüksek dansite (HU) malignite için önemli parametrelerdir (3). 4cm< adrenal kitlelerde benign radyolojik görüntülerin yokluğunda fonksiyonel olup olmadığına bakılmaksızın cerrahi önerilir. Adrenal kitlelerin boyutunda zamanla değişiklik olmaması benign lehine bir göstergedir. 3-12 aylık periyotlarda boyutta 0,8 cm ve üzeri artış malignite lehinedir (1). Kontrastsız CT de dansite < 10 HU ise %100'e yakın benign Adenom lehine iken adenomların yaklaşık %30'u lipidden fakir ve dansitesi >10HU olabilir. Benign adenomlar homojen ve düzgün sınırlıdır. Nonkontrast CT de attenuation değeri <10 HU ve <4cm tümör boyutu kombinasyonu benign lezyonları belirlemede spesifitesi %100'e yakındır(1). Kontrast bırakma yüzdesi 10.dk relative washout %40<, 15.dk absolute washout %60 < olması benign lezyonları ayırt etmede iyi bir yöntemdir. Malign lezyonlar hızlı ve belirgin bir kontrastlanma gösterirken yavaş kontrast bırakır (düşük washout pattern) (4). PET görüntülemenin malign lezyonların ayırt edilmesi için duyarlılığın %93-100 ve özgüllüğün %80-100 arasındadır. BT/MR adrenal lezyonların natürü hakkında kuşku sürüyor ve tümör boyutu veya hormonal aktivite bakımından hastada cerrahi endikasyon yok ise veya malignite öyküsü olanlarda yapılıır. SUV oranı (Adrenal SUVmax/Karaciğer SUVmax) <1,45-1,60 olması malign lezyon potansiyelini yüksek oranda ekarte ettirir (3). Fonksiyonel açıdan Subklinik cushing hastalığı, Feokromositoma ve hipertansif yada hipokalemik ise hiperaldosteronizm araştırılmalıdır (1).

#### KAYNAKLAR

1. Martha A. Zeiger et al . Medical and Surgical Evaluation and Treatment of Adrenal Incidentalomas. J Clin Endocrinol Metab 2011
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2019
3. Martin Fassnacht 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 European Journal of Endocrinology (2016)
4. William F Young et al Evaluation and management of the adrenal incidentaloma Uptodate 2019

# KONUŞMA METİNLERİ

## PARKİNSON HASTALIĞINDA CİHAZ DESTEKLİ TEDAVİLER

### FİGEN TOKUÇOĞLU

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ B.D.

James Parkinson'un sadece dört olguyu gözleyerek tanımladığı ve kendi adıyla anılan Parkinson hastalığı 40 yaş altında pek görülmezken 60 yaş üstünde sıklığı artan bir hastalıktır. Tablo 1.de tanı ölçütleri gösterilmiştir.

**Tablo1. Birleşik Krallık Beyin Bankası Parkinson Hastalığı Tanı Ölçütleri**

Esas tanı ölçütleri (kardinal bulgular)	Destekleyici bulgular
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bradikinezi + alttakilerden en as ikisi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Unilateral başlangıç.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rijidite</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Progresif gidiş</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• 4-6 Hz istirahat tremoru</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Persistan asimetri</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Postural instabilite (başka bir sebebe bağlı)</li><li>• Olmayan</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mükemmel dopa yanıtı</li><li>• Dopaya bağlı şiddetli diskinezi</li><li>• Beş yıldan fazla dopa yanıtı</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• On yıldan uzun hastalık</li></ul>

İdiyopatik Parkinson hastalığı dışında benzer bulgularla seyreden pek çok durum söz konusudur. Bu hastalıkların etiyojisi seyri ve tedavisi birbirinden farklı olduğu için ayırıcı tanı çok önemlidir.

**Tablo 2.İdiyopatik Parkinson hastalığının ayırıcı tanısında dikkat edilmesi gereken durumlar**

- Yapısal lezyon
- Basamaklı gidiş
- Metabolik sebepler
- MPTP vb toksik ajanlar
- Tekrarlayan kafa travması
- Serebellar bulgu
- İnme
- Semptomatik parkinsonizmler
- Atipik parkinsonizmler (Parkinson "plus" sendromları)

### Hastalık gelişimi ve tedavi

Farmakolojik tedaviler içinde en etkili olan levodopa ve agonistlerdir (Tablo3). Fakat "balayı dönemi" olarak adlandırılan ilk yıllardan sonra tedavi güçlükleri ortaya çıkmaya başlar. En az ilaçla başayıp hastalığın gelişimine göre tedavi düzenlemesi yapılır (Şekil 1). Ayrıca ilaç dışı ve cihaz destekli tedavilerin (CDT) iyi bilinmesi hasta konforu için çok gereklidir. Bu sunumun amacı cihaz destekli tedavilerin değerlendirilmesidir.

**Tablo 3 .Farmakolojik tedavi seçenekleri**

- L-dopa
- Dopamin agonistleri
- Antikolinergikler
- MAO-B inhibitörleri
- Amantadin

# KONUŞMA METİNLERİ

Tedavisiz ya da  
monoterapi  
MAO-B  
Antikolinergik  
Dopa agonisti  
Düşük doz L dopa

Monoterapi yüksek doz  
L-dopa ya da  
Kombine tedavi  
Apomorfın kurtarma  
DBS

Jejunal dopa  
Apomorfın infüzyon  
Kombine tedavi

Erken dönem,  
Genç hasta ya da  
ılımlı bulgular

Orta dönem  
ve/ve ya yaşlı  
hasta

İleri dönem

Balayı dönemi  
İyi yanıt

"Wearing off"  
Diskinezi  
Tahmin edilebilir  
kapanmalar

Beklenmedik kapanma  
Yetersiz etki  
Gelgitler  
Düşmeler  
Kognitif yıkım

Şekil 1. Parkinson hastalığı ve tedavisinin zamansal değişimi

## Cihaz destekli tedaviler

Derin beyin stimülasyonu, jejunal dopa infüzyonu ve apomorfın infüzyonu yaygın olarak kullanılan CDTlerdir. CDTlere geçişin hem hasta hem de hekimler açısından tereddüt yarattığı gözlenmektedir. Oysa bu kararın zamanında verilmesi hastanın verimli, yaşam kalitesi yüksek olarak geçireceği zamanı kazanması anlamına gelmektedir. Doğal olarak doğru hastada doğru kararı vermek önemlidir. Hasta, hasta yakını ve hekim üçlüsünün işbirliği içinde olması gerekir. Hekim endikasyonu koyduğunda hasta ve yakınlarını ayrıntılı bir şekilde bilgilendirmelidir. Ülkemizde bazı hastalar kararı hekimin vermesini isteyebilir. Oysa hekimin sorumluluğu bilgilendirmek ve öneride bulunmaktır, karar esas olarak hastaya aittir. Ayrıca hastaya bakım veren ya da birinci derece yakınlarının görüşü mutlaka alınmalıdır. Süreç içinde mutlaka destekleri gerekecektir.

Levodopa yanıtı olan hastalar optimum tedaviye karşın motor dalgalanmalar yaşıyor, diskinezi ve ya distoni nedeniyle günlük yaşam x

aktivitelerini sürdürmekte zorluk çekiyorsa CDT açısından değerlendirilmesi uygun olur. Hareket bozukluklarını tedavi eden hekimler arasında ortak dil belirlemek ve hastaların gerekli tedaviyi gecikmeden alabilmesi için uygun ölçütler oluşturmak için uluslararası bir panel düzenlenmiştir (3). Burada esas amaç ileri Parkinson hastalığı (IPH) kararını verebilmektir. Ortak ölçütleri belirlemek için yapılan çalışmada motor, non-motor ve günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesine karar verilmiştir (Tablo 4). Eğer hasta 70 yaşın altında ise, levodopa yanıtı iyi ve bilişsel bozukluğu yok ise her üç CDT için uygun olduğu düşünülmüştür.

Tablo 4. Hastaların ileri Parkinson hastalığı açısından değerlendirmesinde kullanılacak konsensus ölçütleri.

Motor semptomlar	Orta düzeyde motor dalgalanma, ≥1 saat/g sorun yaratan diskinezi ≥2 saat/g kapalı dönem, ≥5 kere levodopa dozu/g
Non-motor semptomlar	İlımlı demans, Geçici olmayan sorun yaratan varsanılar
İşlevsel etkiler	Optimal tedaviye karşın düşme Günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık

# KONUŞMA METİNLERİ

**CDT hastalığının progresyonunu değiştirmez. En iyi medikal tedaviden daha iyi sonuç vermesi beklenmez.** Bilişsel işlevler, yutma ve konuşma sorunları, postural instabilite, açıkken olan donmaların düzelmesi beklenmez. Bunun bir istisnası tremordur. Cerrahi tedavilerden çok iyi yanıt alınabilir. DBSnin ilaç dozlarının azaltılmasını sağlayarak ilaca bağlı hallusinasyon dürtü denetim bozukluğu, somnolans gibi istenmeyen etkilerin azalmasını sağladığı bildirilmiştir (7). Veriler sınırlı olmakla birlikte üriner, gastrointestinal semptomlar ve ağrının giderilmesinde, uykunun düzelmesinde DBSnin daha etkili olduğuna dair veriler elde edilmiştir. Ayrıca doz sonunda ortaya çıkan nonmotor kötüleşmeler bütün cihaz destekli tedavilerden fayda görebilir (6).

## Hasta uygunluğunun değerlendirilmesi

Tedavinin başarılı olması için il olarak tanının doğru olması gerekir. Özellikle vurgulanması gereken CDT in idiyopatik Parkinson hastalığında kullanıldığıdır. Ardından her hastanın kendine özgü bir tedaviye ihtiyaç duyduğunu bilmek gelir. Bunu eski tabirle "ismarlama kıyafet" gibi düşünmek gerekir. Parkinson hastalığının çok farklı sistemleri etkiliyor olması multidisipliner bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Ülkemizde yasal süreçler DBS uygulaması için hastanın nörolog, beyin cerrahı ve psikiyatrist tarafından muayenesini zorunlu tutmaktadır. Yasal zorunluluk dışında multidisipliner ekibin çekirdeğini bu uzmanlık dalları oluşturmaktadır. Fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı, nöropsikolog, fizyoterapist, konuşma terapisti, hemşire, iş-uğraşı terapisti, ve sosyal hizmet uzmanı daha geniş bir ekibi oluşturur.

Genel nöroloji polikliniklerinde ve hatta hareket bozuklukları polikliniklerinde hastaların zaman zaman İPH olup olmadığının değerlendirilmesi yararlı olur. Delphi konsensus ölçütleri ya da buna dayanarak geliştirilmiş "Manage-PD" gibi bilgisayar destekli uygulamalar ile tarama yapılabilir(1,2). Burada ölçütleri karşılayan hastalar sözü edilen multidisipliner ekip değerlendirmesine sevk edilebilir.

İdiyopatik Parkinson hastalığı tanısı kesin olan hastalar psikiyatrik sorunları var ise bunlar tedavi edildikten sonra CDT açısından değerlendirilmelidir. Subtalamik nükleus uyarımı yapılan hastalarda süsüid riskinin arttığına dair veriler olduğu için DBS öncesi depresyon ve süsüid riski açısından çok dikkatli değerlendirmek gerekir. Yine DBS sonrası bilişsel işlevlerde kötüleşme olasılığına karşı hastaların bilişsel işlevlerinin normal olması çok önemlidir. İlimli bilişsel bozukluğu olan hastalar için infüzyon terapileri uygun seçenekler olabilir.

Hastaların en iyi medikal tedaviyi aldığından emin olmak gerekir. Uzun etkili, yavaş salınımlı dopa preparatlarının biyoyararlanımı değişken olduğu için bunların kısa etkili olanlarla değiştirilmesi ve diğer ek tedavilerin optimal dozda verilmesi gerekir. Hastaların tolere edebildiği doz da önemlidir. Optimal dozlara yan etki nedeniyle çıkılmayabilir. Dopa etkisinin gösterilebilmesi için ilaçsız ve ilaç etkisi altındayken video kaydı yapılması, UPDRS ölçeği gibi nesnel testlerle değerlendirilmesi ve belgelenmesi gerekir. "Hafıza-i beşer nisyan ile maluldür" deyiminde olduğu gibi klinik bulgularda değişiklikler belgelenmediğinde sorunlarla karşılaşmak olasıdır.

Hasta ve yakınları tedavinin özellikleri, yarar ve riskleri konusunda aydınlatılmalıdır. Beklentilerin gerçekçi olması, tedavi süresince gerekli sosyal ve medikal desteğin karşılanacağına dair kararlılık gerekir. Yeterli sosyal desteği olmayan, tedavi kurumlarına, hekime ulaşma sorunu olan hastalarda lezyon cerrahisi tercih etmek daha uygun olabilir(4,8).

- Apomorfın pompası
- Jejunal dopa infüzyonu
- Derin beyin uyarımı

Dopa yan etkileri nedeniyle yaşam kalitesi düştüğünde kullanılır

## Apomorfın

Apomorfın en potent dopamin agonitidir. Bir hastanın dopa yanıtı olup olmadığını test etmek için bile kullanılacak derecede güçlüdür. Cilt altı yağ dokusu olan bölgeye tercihan karın bölgesine yerleştirilen bir iğne kullanılarak infüzyon yapılır. İlacın yerleştirildiği pompa ile arasında bir ince boru şeklinde bağlantı vardır. Pompa ayarlı olarak bir idame dozu verir. Gerektiğinde bolus şeklinde ara doz manuel olarak hasta tarafından kullanılabilir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Pompa vücuda bir askı ya da kemerle asılır. Hastanın yanıtını ve yan etkilerini görmek için deneme yapılır. Bu işleme aşağıdaki sırayla yapılır.

- Domperidon ile bulantıya karşı profilaksi
- Uzun etkili olan dopamin agonistleri kesilir, sabah dopa almaz
- Test dozu subkutan uygulanır 2 mg ile başlanır, yanıtı göre 20-40-60. dakikalarda artırılır
- Kurtarma dozu olarak aralıklı enjeksiyon ya da infüzyon yapılır

Bulantı, kusma hipotansiyon, uyku hali, otoimmün hemolitik anemi, dürtü denetim bozukluğu, esneme gibi yan etkileri mevcuttur. Bazı hastalar bunları tolere edemeyebilir. Test yapılırken ayakta ve yatar durumda kan basıncı ölçülür. Video görüntüleme yapılabilir ya da Parkinson klinik ölçekleri kullanılabilir. Cilt altı ya da ciltte enfeksiyon nodül oluşumu gözlenebilir. Bir miktar cilt altı yağ dokusu olması arzu edilir (4).

## Jejunal dopa infüzyonu

Dopa yanıtı olan hastalarda nazojejunal tüp ile deneme yapıldıktan sonra perkutan gastrostomi ile uygulanabilen bir tedavi biçimidir. Bazı merkezler deneme yapmadan doğrudan gastrostomi yapma yolunu izlemektedirler. Levodopa-karbidopa kombinasyonu olan intestinal jelin en iyi peroral tedaviye göre açık geçen süreleri artırdığı ve motor dalgalanmaları azalttığına dair bilgiler mevcuttur. Operasyon öncesi homosistein, B12 ve metilmalonik asid düzeylerinin ölçülmesi olası dopa ilintili polinöropatiyi önlemek açısından yararlı olur.

Eşdeğer dopa dozu hesaplanır. Buna uygun olarak sabah açılış dozu (bolus) verildikten sonra gün içi idame dozu sabit olarak sürekli verilir. Genellikle gündüz yapılan infüzyon hastanın geceyi rahat geçirmesini sağlar. Gece zorluk yaşayan hastalara uzun salınımlı ya da hızlı etki eden dopa preparatı verilebilir. Infüzyon sırasında dopa yanıtı dalgalanmaya başlamışsa tüpün ucu mideye kaçmış olabilir.

Bilişsel fonksiyonlarında ılımlı bozukluk olanlarda rahatlıkla kullanılması bir avantaj oluşturmaktadır. DBSye göre daha küçük bir girişimdir. İlaç kasetlerinin taşınması ve stoma bakımı gibi güçlükleri bulunmaktadır. Tüpün yerleştirilmesi sırasında pnömoperitoneum olabilir, fakat çok sorun çıkarmaz. Duruma göre B12, B6 takviyesi yapılarak polinöropati açısından koruma yapılabilir.

## Derin beyin uyarımı

Cilt altına yerleştirilen bataryayı beyinde hedeflenen bölgeye bağlayan kablodan oluşan bir sistemdir. Derin beyin uyarımı yapılan bölgeler subtalamik nükleus (STN), globus pallidus (GPi) interna ve talamusun ventral intermedius nükleusudur(VİM). VİM esas olarak tremoru olan hastalarda tercih edilir. PHda daha çok tercih edilen STN uyarımıdır (5).

DBS kalıcı lezyon yaratmadığı, bilateral uygulanabildiği için lezyon cerrahisine tercih edilir. Substantia nigra dejenerasyonu ve azalmış dopamin üretiminin sonucu artmış olan talamik aktivite STN ve dolayısıyla GPi aktivasyonu ile baskılanması ile etki gösterdiği düşünülmektedir.

Parkinson plus sendromlarında ya da diğer parkinsonizm durumlarında etkili olmadığı için ayırıcı tanı çok önemlidir. Özellikle plus sendromlarından ayırt etmek için hastalık tanısı konduktan sonra beş yıl beklenmesi şeklinde bir uygulama mevcuttur.

Derin beyin stimülasyonu yapılabilmesi için gerekli koşullar aşağıda belirtilmiştir:

- L-dopa yanıtının olması
- Normal bilişsel işlev
- Depresyon, psikoz olmaması
- Beyinde yapısal lezyon ve atrofi olmaması
- Sağkalım süresi kısa hastalığının olmaması
- Gerçekçi beklenti
- Yeterli sosyal destek



# KONUŞMA METİNLERİ

DBSnin ilk uygulama zamanlarında hastanın çok ileri dönemlerine kadar beklenirken günümüzde genç yaşta dopa bağlı komplikasyon gelişen hastalarda ölçütlerin karşılandığı durumlarda DBS yapılması kabul görmüştür.

Operayondan hemen sonra pilin açılması ya da bir müddet belkenmesi şeklinde uygulamalar vardır. Elektrodların yerleştirilmesi sırasında oluşan lezyonu etkisini değerlendirmenin gerektiğini düşünenler beklemekten yanadır. İlaçların tamamen kesilmesi mümkün olmayabilir. Ama doz azaltılması ve dopa komplikasyonlarının giderilmesi hasta konforu açısından çok önemlidir.

Cerrahi riskin yanı sıra elektrodların doğru hedefe yerleştirilememesi, elektrot migrasyonu, komşuluk nedeniyle komplikasyon çıkması, intraserebral hemoraji olası sorunlardır. Ayrıca kabloların kopması, kıvrılması, cilt ve cilt altı enfeksiyon olması ihtimali de vardır. STN uyarımında süsü riskinin atıldığına dair veriler olması nedeniyle hem hasta seçiminde hem de izleminde dikkatli olmak gerekir. Hastaya doğrudan intihar düşüncesi olup olmadığı sorulabilir. STN uyarımı sırasında aşırı kilo alma söz konusu olabilir. Diyete dikkat edilmelidir.

Hasta muayeneleri sırasında İPH açısından klinik değerlendirme çok önemlidir. Hastaların dopa yanıtı olan dönemlerini verimli bir şekilde yaşamaları fırsatını kaçırmamaları için hekimlerin İPHyi tanınması ve tedavi yöntemlerini bilmesi ve gerekli yönlendirmeleri yapması doğru bir davranış biçimidir.

## Kaynaklar

1. Angelo Antonini et al. Demonstrating the clinical value of MANAGEPD tool in assessing symptom control of Parkinson's disease patients: Evidence from G7 Countries Presented at the Movement Disorder Society 23rd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders • Virtual, September 12-16, 2020.
2. Antonini A, Odin P, Jalundhwala YJ, Schmidt P, Skalicky AM, Kleinman L, Zamudio J, Onuk K, Kukreja P, Bao Y, Cubillos F, Fernandez HH. MANAGE-PD: A clinician-reported tool to identify patients with Parkinson's disease inadequately controlled on oral medications – results from a vignette-based validation. *Neurology*. 2019;92[15 Supplement]:P5.8-039.
3. Antonini A, Stoessel AJ, Kleinman LS, Skalicky AM, Marshall TS, Sail KR, Onuk K, Odin PLA. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin*. 2018 Dec;34(12):2063-2073.
4. Chou KL, Tarsy D. Device-assisted and lesioning procedures for Parkinson disease. <https://www.uptodate.com/contents/device-assisted-and-lesioning-procedures-for-parkinson-disease?csi=66dd7eee-7ac1-4dcd-868d-89a029e58cf3&source=contentShare#H1883741386>
5. Jost ST, Sauerbier A, Visser-Vandewalle V, Ashkan K, Silverdale M, Evans J, Loehrer PA, Rizos A, Petry-Schmelzer JN, Reker P, Fink GR, Franklin J, Samuel M, Schnitzler A, Barbe MT, Antonini A, Martinez-Martin P, Timmermann L, Ray-Chaudhuri K, Dafsari HS; EUROPAN and the International Parkinson and Movement Disorders Society Non-Motor Parkinson's Disease Study Group. A prospective, controlled study of non-motor effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: results at the 36-month follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Jul;91(7):687-694. doi: 10.1136/jnnp-2019-322614. Epub 2020 May 5. PMID: 32371534.
6. Kurtis MM, Rajah T, Delgado LF, Dafsari HS. The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. *NPJ Parkinsons Dis*. 2017 Jan 12;3:16024. doi: 10.1038/npjparkd.2016.24. PMID: 28725706; PMCID: PMC5516616.
7. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hessekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinsker MO, Amtage F, Régis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013 Feb 14;368(7):610-22. Ostrem JL. Patient selection: When to consider deep brain stimulation for patients with Parkinson's disease, essential tremor, or dystonia in *Deep Brain Stimulation Management* ed by William J. Marks, Cambridge University Press 2010 .p:4-19

# KONUŞMA METİNLERİ

8. Worth PF. When the going gets tough: how to select patients with Parkinson's disease for advanced therapies. *Pract Neurol*. 2013 Jun;13(3):140-52. doi: 10.1136/practneurol-2012-000463. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23487815.

# KONUŞMA METİNLERİ

## OSTEOPOROZ TEDAVİSİNDE DENOSUMAB KULLANIMI: ARTILAR, EKSİLER

### FİLİZ MERCANTEPE

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI AD. ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BD.

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro-mimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan ilerleyici metabolik bir kemik hastalığıdır. Tüm dünyada yaklaşık 200 milyon kişinin osteoporotik olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye’de 2010 yılında yapılmış olan FRAKTÜRK çalışmasında, Türkiye’de 50 yaş ve üzerindeki kişilerin %50’sinde osteopeni ve %25’inde osteoporoz olduğu saptanmıştır.

Osteoporoz, kırık oluşuncaya kadar sessizce ilerleyen bir hastalıktır. %75’ten fazlası kadınlarda meydana gelen osteoporotik kırıklar, minimal travmalarla veya bazen travmasız oluşabilmekte ve yaşla sıklığı artmaktadır. Osteoporozun en önemli komplikasyonu kalça kırığıdır. Kalça kırığı yaşayanlarda takip eden 2 yıl içinde mortalite %12-20 oranında artış göstermektedir. Osteoporoz nedenli kırıkların tedavi ve bakımı sadece bireye değil toplumlara da ekonomik açıdan yük oluşturmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı osteoporozun, kırıklar oluşmadan tanısı konmalı, gerekli önlemlerle ve tedavilerle, kırıkların yaratacağı sağlık sorunlarının önüne geçilmelidir.

Kronik hastalıkların büyük çoğunluğunun aksine, onaylanmış osteoporoz tedavileri genellikle sabit bir doz ve dozlama sıklığına sahip tek bir ilacın kullanımıyla sınırlıdır. Osteoporoz tedavisindeki terapötik seçenekler son yirmi yılda büyük ölçüde genişlemiş olsa da, şu anda onaylanmış hiçbir tedavi, yerleşik hastalığı olan çoğu hastada iskelet bütünlüğünü geri döndüremez.

Osteoporozu tedavi etmek için onaylanmış mevcut ilaçlar iki kategoriye ayrılabilir. En yaygın olarak kullanılan ilaçlar, bifosfonatları ve RANK-ligand inhibitörü denosumab’ı içeren bir ilaç sınıfı olan anti-rezortif ilaçlardır. Daha az kullanılan ve genellikle şiddetli ve yerleşik osteoporozu olan hastalar için ayrılan anabolik ajan teriparatid (PTH-1-34).

Osteoporozun farmakolojik tedavisinde kullanılacak ilaçların kırık azaltıcı etkisinin randomize kontrollü çalışmalar ile gösterilmiş olması gerekir. Bu etkisi gösterilmiş olan ve bu nedenle FDA (Food and Drug Administration) ve EMA (European Medicines Agency) tarafından onay almış ilaçlar şunlardır:

1. Bisfosfonatlar (alendronat, alendronat ve D3 kombinasyonu, ibandronat, risedronat ve zoledronik asit)
2. Östrojenler (östrojen ve/veya hormon tedavisi)
3. Kalsitonin
4. Raloksifen (östrojen agonist/antagonisti)
5. Doku selektif östrojen kompleks (konjuge östrojenler/bazedoksifene)
6. Paratiroid hormonu (1-34) (teriparatid) ve Parathormon ilişkili protein analogu (Abaloparatid)
7. Denosumab (RANKL inhibitörü)
8. Romosozumab (Monoklonal anti-sclerostin analogu)

Osteoporozun başlangıç tedavisinde etkinlikleri, uygun maliyetleri ve uzun vadeli güvenlik verilerinin mevcudiyeti nedeniyle tipik olarak oral bifosfonatlar tercih edilir. Bununla birlikte, denosumab, oral bifosfonatların doz gereksinimlerini karşılamakta güçlük çeken yaşlı hastalar, diğer tedavilere karşı toleransı olmayan veya yanıt vermeyen hastalar, metastatik olmayan prostat kanseri olup androjen bloke edici tedavi alan ve kırık riski yüksek olan erkekler, adjuvant aromataz inhibitörü verilen meme kanserli osteoporozu olan kadınlar ve böbrek yetmezliği olan hastalar gibi yüksek kırık riski taşıyan seçilmiş hastalarda başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir. Denosumab nis-

# KONUŞMA METİNLERİ

peten yeni bir antirezorptif ajandır ve yarar-risk profili devam eden klinik çalışmalarla değerlendirilmeye devam etmektedir.

Kemik, osteoblast ve osteoklastların koordineli ve dengeli bir şekilde işlev görmesiyle sürekli yeniden modellenen dinamik bir dokudur. RANK Ligand kemik rezorpsiyonunun önemli bir mediyatörüdür. RANK Ligand ekspresyonundan osteoblastlar sorumludur. RANK Ligand, osteoklast öncü hücrelerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanır. Osteoblastlar ise rezorpsiyon çukuruna göç ederek mineralize olan yeni kemik matriksini üretir. Aktifleşen osteoklastlar çeşitli enzim ve asitler salgılayarak rezorpsiyon çukurunu oluşturur.

Denosumab, RANK Ligandı hedef alarak kemik yıkımı ve tümör gelişimi arasındaki kısır döngüyü bozmaktadır. Denosumab, RANK Ligand'a bağlanarak RANK reseptörünün osteoklastlar üzerindeki aktivasyonunu engellemektedir. Denosumab, RANK Ligand'a bağlanarak osteoklast oluşumu, fonksiyonu ve sağkalımını inhibe etmektedir. Denosumab, osteoklastların olgunlaşmasını engelleyerek kemik rezorpsiyonunu azaltmakta ve kemik yıkımıyla ilgili kısır döngüyü bozmaktadır.

Menopozdan sonra östrojen eksikliği, dokuların RANK ligandına maruz kalmasını artırır, bu da osteoporozu yol açabilen kemik rezorpsiyonunun ve kemik kaybının artmasına neden olur. Denosumab, insan RANK ligandına yüksek özgüllükle bağlanan, böylece osteoklast sayısını ve aktivitesini azaltan ve kemik rezorpsiyonunun azalmasına neden olan tamamen insan monoklonal antikorudur. İlaç, 6 ayda bir subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır ve artmış/yüksek kırık riski veya diğer osteoporoz tedavilerinin başarısızlığı/intoleranslı osteoporozlu postmenopozal (PM) kadınların tedavisi dahil çeşitli endikasyonlar için onaylanmıştır. Osteoporoz dışı bazı hastalıklarda da farklı dozlarda kullanılabilir. Multipl myelomda, kemik metastazı olan solid tümörlerde (120 mg/4 hafta), cerrahi rezeksiyonu mümkün olmayan kemiğin dev hücreli tümörüne sahip adölesanlarda 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.

Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda yapılan 3 yıllık FREEDOM çalışması, plasebo ile karşılaştırıldığında denosumabın kemik döngüsü belirteçlerini önemli ölçüde azalttığını, kemik mineral yoğunluğunu (KMY) artırdığını ve yeni vertebra kırıklarını %68, kalça kırıklarını %40 ve vertebra dışı kırıkları %20 oranında azalttığını gösterdi. Bu faydalar FREEDOM uzatma çalışmasında 10 yıla kadar tedaviyle sürdürüldü. İlaç, 1 yıllık denemelerde, bifosfonat rejiminden değiştirilen kadınlar da dahil olmak üzere, KMY'yi iyileştirmede bifosfonatlardan daha etkiliydi; bununla birlikte, bu etkinin kırığı önlemede farklılığa dönüşüp dönüşmediği belirsizdir. İlacın kesilmesinden sonra çoklu vertebra kırığı riskinde artış gözlenmesine rağmen, Denosumab genellikle 10 yıla kadar tedavide iyi tolere edilir. Bu nedenle, denosumab, artmış/yüksek kırık riski veya diğer osteoporoz tedavilerinin başarısızlığı/toleransı olmayan osteoporozlu PM kadınları için önemli bir tedavi seçeneğidir, ancak ilacın kesilmesinden sonra birden fazla vertebra kırığı meydana gelme potansiyeli sonraki tedavi seçimi yönetiminin dikkate alınmasını gerektirebilir.

Osteoporozun kronik doğası gereği tedavinin uzun vadede güvenliği ve etkinliği özellikle önemlidir. 3 yıllık FREEDOM çalışmasını, tüm katılımcıların denosumab aldığı 7 yıllık bir uzatma çalışması izledi. Bu uzatmanın birincil amacı, 7 veya 10 yıla kadar denosumab uygulamasının güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmektir. FREEDOM uzatma çalışmasında, 10 yıla kadar denosumab ile tedavi edilen osteoporozlu postmenopozal kadınlar, kemik rezorpsiyonunda sürekli azalma, KMY'de devam eden kazanımlar ve düşük kırık insidansı ile zamanla tutarlı kalan genel bir güvenlik profiline sahipti. Bu bulgular, denosumab ile 10 yıllık tedavi boyunca fayda ve risk arasında devam eden olumlu bir denge olduğunu göstermektedir. Sonuçlar, denosumabın güvenlik profilinin 10 yıllık tedavi boyunca tutarlı ve olumlu kaldığını göstermektedir.

Denosumab'ın farmakokinetiği doğrusal değildir ve doz bağımlıdır. Maksimum serum konsantrasyonuna (Cmax), 60 mg'lık tek bir subkutan dozdan sonra medyan 10 gün içinde ulaşılır ve önerilen subkutan dozda (yani 60 mg/6m) uygulandığında ilaç birikmez. Bir immünoglobulin olarak denosumab'ın hepatik metabolizmadan bağımsız olarak peptitlere ve amino asitlere parçalanması beklenir. Cmax'a ulaşıldıktan sonra, serumdaki denosumab konsantrasyonları 3-5 ay içinde yavaş yavaş düşer. İlacın yarılanma ömrü yaklaşık 1 aydır (26 veya 25 gün) ve kullananların

# KONUŞMA METİNLERİ

yarısından fazlasında (%53) dozdan 6 ay sonra saptanamaz. Denosumab farmakokinetiğinin karaciğer yetmezliğinden etkilenmesi beklenmemektedir. Denosumab, osteoporozlu postmenopozal kadınlarda CYP3A4 substratı midazolamın farmakokinetiğini değiştirmemiştir ve bu nedenle CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer ilaçların farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.

Osteoporoz klinik çalışmalarında, denosumab genellikle güvenlidir ve iyi tolere edilir. Genel olarak, denosumab alan denekler ile plasebo alan denekler arasında toplam advers olay insidansı, ciddi advers olaylar veya advers olaylar nedeniyle tedavinin kesilmesi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Denosumab kullanımına ilişkin güvenlik endişeleri arasında enfeksiyonlar, kanser, cilt reaksiyonları, kardiyovasküler hastalık, hipokalsemi, çene osteonekrozu (ONJ) ve atipik femur kırıkları yer alır.

Denosumab ile ilgili başlıca güvenlik endişeleri, aktive edilmiş T lenfositleri ve B hücreleri gibi immün sistem hücreleri de dahil olmak üzere birçok dokuda RANKL'in bulunması nedeniyle enfeksiyonlar ve malignite için potansiyel riskler oluşturabileceğidir. FREEDOM çalışmasında, genel enfeksiyon veya kanser riskinde bir artış olmadı; bununla birlikte, selülit ve erizipel gibi kutanöz enfeksiyonlar, denosumab grubunda plasebo grubuna göre ( $p = 0,002$ ) daha yüksek idi. Dermatit, egzama ve döküntü gibi dermatolojik advers olaylar da tedavi edilenlere kıyasla plasebo gruplarında önemli ölçüde daha yüksek oranda meydana geldi (%10.8'e karşı %8.2,  $p < 0.0001$ ). Enfeksiyonların insidansını ve türlerini inceleyen bu çalışmanın ayrıntılı bir post-hoc analizi, enfeksiyonla ilgili yan etkilerin (deri, gastrointestinal, kulak, idrar ve kalp kapak enfeksiyonları gibi) denosumab grubunda sayısal olarak daha yüksek olduğunu ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını ortaya çıkardı. Ancak teorik olarak enfeksiyon riskinin artması olasılığı nedeniyle immünosupresan ilaçlar alan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

FREEDOM uzatma çalışmasında uzun süreli denosumab uygulaması ile bulaşıcı hastalıklar artmamıştır. Bu çalışmadan elde edilen veriler, denosumab kullanımı ile malignite riski konusunda da güven verici olmuştur. Ayrıca, 75 yaş üstü denekler de dahil olmak üzere çeşitli yüksek riskli ve düşük riskli alt gruplarda plasebo ile tedavi edilen ve denosumab ile tedavi edilen denekler arasında güvenlik profilinde önemli farklılıklar kaydedilmemiştir. Denosumab'ı alendronat ile karşılaştıran çalışmalarda, genel güvenlik profili her iki tedavi için de benzerdir. Benzer şekilde, erkeklerde denosumab tedavisini değerlendiren çalışmalarda, hem denosumab hem de plasebo kollarında advers olayların genel oranı benzerdir. Denosumab ayrıca kemik metastazı veya multipl miyelomu olan kanser hastalarında da incelenmiştir ve birkaç büyük çalışmada zoledronik asit ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir denosumab dozu (4 haftada bir 120 mg) için enfeksiyon riskinde artış gözlenmemiştir.

Ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık için iyi bilinen bir risk faktörü olan hiperkolesterolemi, FREEDOM çalışmasında denosumab alan hastaların %7.2'sinde advers olay olarak rapor edilmiş, ancak plasebodan önemli ölçüde farklı değildi (%6,1). Sonuç olarak hem FREEDOM denemesinde hem de uzatma çalışmasında denosumab ile tedavi edilen grupta genel kardiyovasküler hastalık riskinde bir artış olmamıştır.

Denosumab enjeksiyonundan sonra şiddetli, semptomatik hipokalsemi varlığını bildiren raporlar mevcuttur. Tüm antirezorptif ajanlar, uygulamadan sonra hafif ve geçici bir hipokalsemiyi indükleyebilirken, yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı olan hastalarda klinik olarak anlamlı hipokalsemi tipik olarak gözlenmez. Bu nedenle, özellikle kronik böbrek hastalığı (KBH) veya malabsorpsiyon sendromları gibi hipokalsemiye yatkınlık yaratan durumlarda, hastaların yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini desteğini sürdürmelerini sağlamak önemlidir. Önceden hipokalsemisi olan hastalara, düzeltilene kadar denosumab verilmemelidir. FREEDOM çalışmasında, ne ilk 3 yıl ne de uzatma çalışmasında denosumab ve plasebo grupları arasında hipokalsemi açısından fark saptanmamıştır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi  $< 30$  mL/dk) veya diyalize giren hastalarda hipokalsemi gelişme riski daha yüksek görünse de, Denosumab reçete edilebilir ve böbrek yetmezliğinin tüm evrelerinde osteoporoz tedavisi için etkili gibi görünmektedir. Ancak, böbrek fonksiyonu azalmış hastalar, özellikle KBH evre 4 ve 5, denosumab'ın uygun tedavi olmayabileceği çeşitli metabolik kemik hastalıkları için risk altındadır.

ONJ, kendiliğinden olabilir, ancak genellikle diş çekimi gibi invaziv diş prosedürleri ile ilişkilidir. ONJ, kronik bifosfonat tedavisi alan hastalarda tanımlanmıştır, ancak osteoporoz tedavisinde kullanılanlardan 10 kat daha yüksek

# KONUŞMA METİNLERİ

dozlarda bifosfonat alan kanser hastalarında çok daha yaygın görünmektedir. FREEDOM çalışması, ne denosumab ne de plasebo grubunda hiçbir ONJ vakası bildirmedi. FREEDOM uzatma çalışmasında sekiz ONJ vakası bildirilmiştir. Aylık intravenöz zoledronik asit ile karşılaştırıldığında aylık denosumab kullanan onkoloji araştırmalarında da düşük ancak benzer bir ONJ insidansı olmuştur (3 yılda %1.3'e karşı %1.8). Hastalara iyi ağız hijyeni ve düzenli diş hekimi ziyaretleri önerilmelidir.

Denosumabın kesilmesinden sonra kemik döngüsü belirteçleri hızla artmasına rağmen, denosumabın kemik döngüsü üzerindeki etkisi belirgindir. Ayrıca, kemik biyopsisi yapılan az sayıda hastada kantitatif kemik histomorfometrisinde tetrasiklin işaretleri (yeni kemik mineralizasyonunun bir göstergesi) yoktur. Bifosfonatlara benzer şekilde, uzun süreli tedavinin kemik döngüsünün aşırı baskılanmasına ve atipik femur kırıklarına yol açabileceğine dair teorik bir endişe vardır. Bu kırıkların, sıklıkla bilateral olan, tipik olarak minimal travma ile ilişkili olan veya hiç travma içermeyen ve kırık bölgesinde prodromal ağrı ile ortaya çıkan stres kırıkları olduğu düşünülmektedir. Bugüne kadar, denosumab osteoporoz klinik çalışmalarında bildirilen iki atipik subtrokanterik femur kırığı vakasının yanı sıra denosumab kullanımına bağlı olağandışı kırık raporları olmuştur. Bu kırıkların, osteoporoz için herhangi bir antirezorptif tedavi almayan hastalarda meydana gelebileceğini ve bu ajanın kullanımıyla olası atipik kırık oluşumunu değerlendirmek için denosumab ile uzun süreli tedavi konusunda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmek önemlidir.

Denosumab, erkeklerde osteoporoz tedavisinde ve ayrıca prostat kanserli erkeklerde androjen yoksunluğuna bağlı kemik kaybının ve meme kanserli kadınlarda aromataz inhibitörünün neden olduğu kemik kaybının tedavisinde kullanılan etkili ve genellikle güvenli bir ilaçtır. Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda kemik döngüsü belirteçlerinde hızlı, sürekli ve geri dönüşümlü azalma, BMD'de artış ve vertebra kırığı, kalça kırığı ve vertebra dışı kırık riskinde azalma ile ilişkili RANKL'a karşı tamamen insan monoklonal bir antikordur. Alendronat ile karşılaştırıldığında, denosumab BMD'de daha büyük bir artış ile ilişkilidir ve daha önce alendronat ile tedavi edilen kadınlarda denosumab'a geçiş, devam eden alendronata göre BMD'yi daha fazla artırır. Denosumab, androjen yoksunluğu tedavisi alan metastatik olmayan prostat kanserli erkeklerde kemik kaybını önler ve vertebral kırık riskini azaltır. Ayrıca, androjen yoksunluğu tedavisi ile ilgisi olmayan osteoporozu olan erkeklerde BMD'yi iyileştirdiği gösterilmiştir.

Osteoporoz tedavisinde en önemli husus, terapi süresidir. Denosumab tedavisinin ideal süresi veya diğer osteoporoz ajanları ile ardışık tedavi hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bifosfonatların aksine, denosumab kemikte birikir. Tedavinin kesilmesinden sonra kemik rezorpsiyon belirteçleri artar ve KMY azalır. Tedavinin kesilmesini takiben denosumab ile tedavi edilen ve plasebo ile tedavi edilen gruplar arasında benzer yeni kırık oranları ortaya çıkar (plasebo için % 9 ve denosumab için %7), bu da «ilaç tatili»ni imkansız hale getirir.

Veriler, hastaların uzun süreli osteoporoz tedavisi için oral uygulamaya subkutan enjeksiyonu tercih edebileceğini ve bu tedaviye uyumun alendronata kıyasla denosumab ile daha iyi olduğunu göstermektedir. Denosumab Uyum, Tercih, Memnuniyet (DAPS) çalışması haftada bir kez alendronat tablete kıyasla 6 ayda bir subkutan denosumab enjeksiyonu ile hastaların tedaviye daha iyi uyum sağladığını göstermiştir. Ayrıca denosumabın maliyet-etkinlik analizleri, denosumab'ın, özellikle yüksek kırık riski olan ve oral tedavilere düşük uyum gösteren hastalar için, oral osteoporoz tedavilerine uygun maliyetli bir alternatif olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, bireyin kırık riski, komorbid durumların varlığı ve kişisel tercihi, osteoporoz tedavilerinin potansiyel yararlarını ve risklerini tartmak için önemlidir. Uzun vadeli güvenlik verilerinin ve diğer ajanların mevcudiyeti göz önüne alındığında ve osteoporoz tedavilerini karşılaştıran kesin verilerin yokluğunda, tedavi kararları bireyselleştirilmelidir. Gelecekteki araştırmaların, tedavi süresi ve kesilmesiyle ilgili önemli soruları yanıtlamamıza ve ayrıca denosumab'ın etkinliği ve güvenliği hakkında daha fazla bilgi sağlamamıza izin vermesi umulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes*

# KONUŞMA METİNLERİ

*Endocrinol.* 2017;5(7):513-523. doi:10.1016/S2213-8587(17)30138-9

2. Lyu H, Yoshida K, Zhao SS, et al. Delayed Denosumab Injections and Fracture Risk Among Patients With Osteoporosis : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(7):516-526. doi:10.7326/M20-0882
3. Anagnostis P, Paschou SA, Mintziari G, et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas.* 2017;101:23-30. doi:10.1016/j.maturitas.2017.04.008
4. Diab DL, Watts NB. Denosumab in osteoporosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(2):247-253. doi:10.1517/14740338.2014.860133
5. Lamy O, Stoll D, Aubry-Rozier B, Rodriguez EG. Stopping Denosumab. *Curr Osteoporos Rep.* 2019;17(1):8-15. doi:10.1007/s11914-019-00502-4
6. DOĞANYIĞİT KUZAN N, KESKİN ED. Osteoporozun Medikal Tedavisinde Kullanılan İlaçlar Ve Ya Etkileri . *Bozok Tıp Derg.* 2020;10(1):248-255. doi:10.16919/bozoktip.477176
7. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein A V, et al. Denosumab and Teriparatide Transitions in Postmenopausal Osteoporosis. *Lancet.* 2016;386(9999):1147-1155. doi:10.1016/S0140-6736(15)61120-5. Denosumab
8. Yanbeyi ZA, Hansen KE. Denosumab in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2843-2852. doi:10.2147/DDDT.S148654
9. Nitta K, Yajima A, Tsuchiya K. Management of osteoporosis in chronic kidney disease. *Intern Med.* 2017;56(24):3271-3276. doi:10.2169/internalmedicine.8618-16
10. Formenti AM, Pedone E, di Filippo L, Olivieri FM, Giustina A. Are women with osteoporosis treated with denosumab at risk of severe COVID-19? *Endocrine.* 2020;70(2):203-205. doi:10.1007/s12020-020-02500-4
11. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3163-3170. doi:10.1210/jc.2016-1801
12. Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs and Aging.* 2018;35(2):163-173. doi:10.1007/s40266-018-0525-7
13. Tsoardi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017;105:11-17. doi:10.1016/j.bone.2017.08.003
14. TEMD. *Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu.*; 2019.

# KONUŞMA METİNLERİ

## ENDOFTALMİ VE TEDAVİSİ

FULYA DUMAN

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Vitrektomi ilk olarak 1969 yılında open sky teknik ile vitreusun uzaklaştırılması olarak David Kasner tarafından tanımlanmıştır <sup>[1]</sup>. Bundan üç yıl sonra Robert Machemer günümüzde pars plana vitrektominin temelini oluşturan kapalı teknik ile vitrektomi yapmıştır <sup>[2]</sup>. 1975 yılında Connor O'Malley ve Ralph Heintz 3 girişli teknik ile 20 gauge kullanarak modern pars plana vitrektomi tanımlamışlardır <sup>[3]</sup>. Makalelere bakıldığında 1974 yılında Forster <sup>[4]</sup> endoftalmi şüphesi olan gözlerde ilk defa diagnostik amaçlı vitrektomi yapmış ve sonra Cottingham ve Forster 1976 yılında tavşan gözündeki endoftalmi için intravitreal antibiyotiklere ilave olarak yapılan vitrektominin avantajlarından bahsetmişlerdir <sup>[5]</sup>. 1978 yılında Eichenbaum ve ark. katarakt cerrahisi sonrası gelişen 9 endoftalmi vakasına primer prosedür olarak vitrektomi uygulamışlar ve tatminkar sonuçlar elde etmişlerdir <sup>[6]</sup>. Sonraki yıllarda endoftalmi tedavisinde vitrektominin rolünü araştıran çok sayıda çalışmalar mevcuttur. Bu yazıda endoftalmide vitrektomi başlığı altında bu bilgiler özetlenmeye çalışılmıştır.

### Endoftalmi

Endoftalmi, başlıca postoperatif, travmatik ve endojen olarak gelişen ve görmeyi tehdit eden acil ve ciddi bir durumdur. Endoftalmi; nadiren aseptik olmakla birlikte sıklıkla bakteriyel, fungal veya parazitik mikroorganizmalar tarafından göz içi dokuların invazyonu sonucu ortaya çıkan inflamatuvar bir cevaptır <sup>[7]</sup>. Bu inflamasyonun sklera, tenon kapsülü ve orbita yumuşak dokularına ulaşmasıyla 'Panoftalmi' adını alır. Erken tanı ve hızlı tedavi esastır.

Endoftalmi etyolojik özelliklerine göre; enfeksiyöz (septik) ve nonenfeksiyöz (aseptik) olarak sınıflandırılabilir. Enfeksiyöz endoftalmi organizmanın göze ulaşma yoluna göre; ekzojen ve endojen kaynaklı olarak tanımlanır. Ekzojen endoftalmi postoperatif, blebe bağlı ve penetran göz travmalarına bağlı meydana gelebilir. Ekzojen endoftalmilerin yaklaşık %70'i çeşitli göz cerrahilerini takiben gelişmektedir. Endojen endoftalmi ise vücut içinde başka bir odaktan gelip göze ulaşan mikroorganizmaların oluşturduğu endoftalmidir. Nonenfeksiyöz (aseptik) endoftalmi grubunda steril üveitler ve maskeleyici sendromlar yer almaktadır (fakoanflaktik endoftalmiler, sempatik endoftalmi vb.) <sup>[8]</sup>. (Tablo 1)

### Klinik

Postoperatif endoftalmi, herhangi bir intraokuler girişim sonrası gelişebilen, çok ağır sonuçları olan ve nadir görülen bir komplikasyondur. Antisepsi öncesi dönemde katarakt ameliyatı sonrası endoftalmi sıklığının yaklaşık %10 olduğu bildirilirken, 1945-1950 yılları endoftalmi açısından önemli bir dönüm noktasıdır. Bu tarihten önce endoftalmi insidansı ortalama % 1.16 iken, göz içi lens (GİL) cerrahisi sonrası antibiyotik kullanıldığı dönemde sıklık %0.345 olarak saptanmıştır. Sterilite koşullarının iyileşmesi ile (1970-1990), enfeksiyon oranları Avrupa'da %0,12'ye ve ABD'de %0,072'ye düşmüştür. Fakoemülsifikasyon tekniğinin gelişmesi ve saydam korneal kesinin kullanılmasından bu yana, retrospektif çalışmalarda oranlar %0,1 ve %0,5'e kadar düşmüştür <sup>[9]</sup>.

Endoftalmi, en sık katarakt olmak üzere operasyona bağlı gelişebileceği gibi postoperatif yara yeri sızdırması veya sütün alınması gibi nedenlerle de görülebilir. Farklı çalışmalarda endoftalmi oranları penetran keratoplasti sonrası %0.11-%0.18, kombine penetran keratoplasti ve glokom filtrasyon prosedürleri sonrası %0.06- %1.8 olarak saptanmıştır <sup>[10-16]</sup>. Şaşılık cerrahisi sonrasında ve yag laser kapsülotomi sonrasında da endoftalmi olabileceği bildirilmiştir <sup>[13,17,18]</sup>.

Son yıllarda intravitreal enjeksiyonun artmasıyla endoftalmi sıklığında da artış görülmüştür. Intravitreal enjeksiyonla ilgili çalışmaların 2 yıllık sonuçlarına bakıldığında (MARINA ve ANCHOR) her iki çalışmada da endoftalmi sıklığı %1,3 olarak saptanmıştır. MARINA çalışmasında enjeksiyon başına endoftalmi görülme oranı %0,05 olarak bulunmuştur <sup>[19]</sup>.



# KONUŞMA METİNLERİ

Postoperatif endoftalimde preoperatif, intraoperatif ve postoperatif faktörler risk oluşturur. Blefarit, konjonktivit, dakriyosistit, lakrimal kanal obstrüksiyonu, kontakt lens kullanımı, diğer gözde protez, immunsüpresyon, diyabetes mellitus ve özellikle çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonu, göz kapağı ve konjonktivanın yetersiz dezenfeksiyonu, uzamış cerrahi, vitreus kaybı, prolen haptikli GİL kullanımı, penetran keratoplasti sırasında kontamine olmuş donör korneası ve geniş yara yeri, endoftalmi gelişmesi açısından risk faktörleri olarak sayılabilir [20-22].

Postoperatif enfeksiyöz endoftalmi cerrahi sonrası 6 hafta içinde gelişirse akut endoftalmi olarak tanımlanır. Endoftalmi kliniği en sık 2-7 gün içinde başlar. Bulguları görme keskinliğinde düşme, afferent pupiller defekt, ağrı, hipopyon, korneal ödem, korneal infiltrat, ön kamarada fibrin reaksiyonu, vitreus inflamasyonu, retinit ve retinal periflebittir. İnflamasyonun eksternal bulguları olan silier enjeksiyon, kemozis, kapak ödemi de görülebilir (Resim 1). Enfeksiyon orbitaya yayılırsa glob hareketlerinde restriksiyon ve proptozis gelişebilir. Endoftalmi prognozunda önemli faktörlerden bazıları endoftalminin başlangıç zamanı ve kültürde üreyen mikroorganizmanın virülansıdır. Kültür negatif olgularda ve geç başlangıçlı postoperatif endoftalmilerde sonuçlar daha iyidir. En kötü sonuçlar ise Streptokok türleriyle (özellikle Streptokok pneumoniae), Bacillus (özellikle Bacillus cereus) ve Gram negatif mikroorganizmalardan Pseudomonas cinsi bakterilerle olmaktadır. Ancak bazı durumlarda koagülaz negatif Stafilkoklarla da ciddi görme kayıpları oluşabilmektedir [23-26].

1996 yılında yayınlanan Endoftalmi Vitrektomi Çalışma grubunun (EVÇ) tespit ettiğine göre hastaların %69'unda mikrobiyolojik üreme gerçekleşmiştir. Bunların %70'i koagülaz negatif koklar (en sık S.epidermidis), %10 S.aureus, %9 Streptokok türleri, %2 Enterekok türleri, %3 diğer Gram pozitif mikroorganizmalar ve %6'sı da Gram negatif mikroorganizmalara bağlı olduğu belirtilmiştir [17]. EVÇ grubu, başlangıçta görülen klinik bulgulara göre mikrobiyolojik kültür sonucunu tahmin etmenin mümkün olabileceğini söylemektedir. İndirekt oftalmoskopide retinal damarların seçilebildiği olgularda Gram negatif mikroorganizma ürememiştir ve bu gözlerin %69'unda üreme olmamış, kültürler steril kalmıştır. Akut postoperatif endoftalmilerde sonuç görmeyi belirlemede en önemli etken başlangıç görmedir. Bunun yanında EVÇ sonuçları enfeksiyon etkeniyle sonuç görme arasındaki ilişkiyi de göstermiştir. Oranlarda sonuç görmesi 20/200 ve üstünde görme düzeylerindeki olguların kültür sonuçlarında en sık Gram pozitif koagülaz negatif mikrokoklar (%84) görülmüş, daha sonra S.aureus %50, Streptekoklar'lar %30, Enterekok'lar %14 ve Gram negatifler %56 oranlarında bulunmuştur [23].

Postoperatif enfeksiyöz endoftalmi; cerrahiden sonraki ilk 6 haftadan sonra gelişirse kronik endoftalmi olarak tanımlanır. Endoftalmi olgularında başlangıç zamanı, antinflamatuar kullanımına göre değişebilir, ayrıca hastanın direnci ve mikroorganizmanın virülansı ve miktarının da bu sürede etkili olduğu unutulmamalıdır. Kronik postoperatif endoftalmi, semptomların alevlenmesi ve sönmesiyle giden bir süreç izleyebilir ve bu süre içinde görme keskinliğinde yavaş bir azalma gerçekleşir. Çoğunlukla başlangıçta kortikosteroidlere cevap veren düşük dereceli persistan bir üveit gibi seyredir. Bu gibi durumlarda ayırıcı tanıda mutlaka kronik endoftalmiyi akla getirmek gerekir [27]. Perforan yaralanmalardan sonra endoftalmi görülme sıklığı %2 - %17 arasındadır. Posttravmatik endoftalmilerdeki görme prognozunun zayıf olması, travmaya bağlı doku bütünlüğü kaybı olmasına, enfeksiyon etkeninin karma bir spektrumda olmasına, daha virülan olan patojenlerin daha sık görülmesine, inflamasyonun endoftalmi bulgularını maskeleymesine bağlı tanı ve tedavide geç kalınmasına bağlı olabilir [28,29].

Endojen endoftalmi ekzojen endoftalmiye oranla daha az görülmektedir. Genellikle immunsüprese ve intravenöz ilaç kullanan hastalarda görülür. Endojen endoftalmi, organizmanın vücuttaki herhangi bir enfeksiyon bölgesinden veya kontamine olmuş kateter ve iğnelere kan yoluyla göze gelmesiyle gelişir. Bakteriyel endoftalminin oluşumundaki hastaya ait risk faktörleri; prematüre yenidoğan olgular, konjenital ciddi kalp yetmezliği olan olgular, immunsüprese hastalar (kanser, AIDS, diyabetes mellitus), abdominal cerrahi geçirenler, uzun dönem antibiyotik kullananlar ve kateterli hastalardır. Konaktaki en önemli enfeksiyöz ajan kaynakları endokardit, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, deri ve yara enfeksiyonları, akciğer enfeksiyonları, menenjit ve septik artritir. Diğer yatkınlık yaratan durumlar içinde hemodializ, mesane kateterizasyonu, gastrointestinal endoskopi, total parenteral beslenme, kemoterapi ve diş tedavileri gibi invazif uygulamalar vardır. İntravenöz bağımlılık yapan ilaç kullanımı da endojen endoftalmi için risk oluşturur [28-31].

# KONUŞMA METİNLERİ

Steril postoperatif enflamasyon; katarakt cerrahisi sonrası göz içinde kalan yabancı materyeller nedeniyle, vitreus cerrahisi sırasında kullanılan trombin veya plazmine karşı gelişen toksik reaksiyon sonucu, operasyon sırasında olabilecek travmalarla (iris hasarı, vitreus kaybı), daha önce var olan üveit artmasıyla, fakolitik glokom, fakoa-naflaktik endoftalmi, sempatik oftalmi sonucunda gelişebilir. Klinik bulgular nedene bağlı olarak değişmektedir. Steril endoftalmileri enfeksiyöz endoftalmilerden ayırım güç olabilir. Bu nedenle ayırıcı tanıda yapılan cerrahinin ayrıntıları, hastanın alerji anamnezi ve üveit hikayesi oldukça önemlidir <sup>[32,33]</sup> .

## Tedavi

Enfeksiyöz endoftalmiden şüphelenildiği andan itibaren zaman kaybetmeden acilen tedaviye başlanmalıdır. Tedavinin başarılı olması için çok hızlı ve etkili bir tedavi yapılması gerektiğinden antibiyotikler kültür sonuçları beklenmeden uygulanır. Enfeksiyöz etkene spesifik tedavi en uygun olanıdır ancak çoğu zaman etken belli olmadığı için geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisine başlanır. Tedavinin amacı öncelikle eski görme düzeylerine tekrar ulaşabilmek ve göz içinde artan inflamasyonun ve yarattığı zararın engellenmesidir. Endoftalimde enfeksiyona eşlik eden belirgin inflamasyonun yıkıcı etkisini azaltmak için kortikosteroidler kullanılabilir. Kontrendike olduğu durumlar (diabetes mellitus, tüberkülozis, fungal enfeksiyonlar) dışında birçok oftalmolog antibiyotiklerle kombine kortikosteroid kullanmaktadır. Buna rağmen yapılan bir çalışmada 10 yıllık retrospektif kültür pozitif 54 postoperatif endoftalmi olgusunda intravitreal deksametazon uygulananlarda istatistiksel olarak görme keskinliğinde anlamlı bir fark görülmemiştir <sup>[34]</sup>. EVÇ akut postoperatif endoftalmi tedavisi protokolünde subkonjonktival deksametazon (6.0 mg) ve sistemik (özellikle 5-10.günler arası) prednizon (30 mg / gün) kullanılmasını önermiştir.

Endoftalmi Vitrektomi Çalışma grubunun önerisi intravitreal amikasin (0.4 mg / 0.1 ml) ve vankomisin (1 mg / 0.1 ml) uygulamasıdır. EVÇ çalışmasında, vankomisin metisilin dirençli S.aureus da dahil Gram pozitif bakterilerin çoğunda etkili olduğunu belirtmiştir ancak, vankomisine dirençli organizmalar da mevcuttur <sup>[35]</sup> . Kannan ve ark. endoftalmi nedeniyle inceledikleri 32 gözde streptokok ajanları ve koagülaz negatif stafilkokları en fazla izole edilen mikroorganizmalar olarak bulmuş ve yazarlar vankomisin veya florokinolona karşı direnç görülmediğini bildirmişlerdir. Kültür negatif olgularda daha iyi görme keskinliği, daha az retina dekolmanı ve daha az hipotoni görüldüğü bildirilmiştir <sup>[36]</sup> .

Endoftalmi tedavisinde intravitreal antibiyotiklerle beraber topikal ve subkonjonktival antibiyotikler de kullanılırlar. Topikal olarak vankomisin (50 mg / ml), aminoglikozid grubu (gentamisin, amikasin, tobramisin-20mg/ml), sefalosporin grubu (seftriakson, sefazol, seftazidim-50mg/ml) veya kinolon grubu (%0.3 florokinolon, moksifloksasin, ofloksasin, siprofloksasin) antibiyotikler saat başı ,subkonjonktival olarak ise vankomisin (25.0 mg / 0.5 ml) ve seftazidim (100 mg / 0.5ml) uygulanabilir. Mantar endoftalmisi şüphesinde amfoterisin B güçlendirilmiş damla şeklinde hazırlanarak (0,5 mg/ml ) kullanılabilir. Bu uygulamanın altında yatan amaç gözdeki antibiyotik konsantrasyonunu arttırmak için kullanılan önemli bir yol olması ve intravitreal uygulamada yeterli olarak oluşturulamayan ön segmentteki antibiyotik konsantrasyonunun sağlanmasıdır <sup>[37]</sup> .

Birçok oftalmolog etkilerinin ve faydalarının tartışılmasına rağmen sistemik antibiyotikleri postoperatif endoftalmi tedavisinde kullanmaktadır. İnflamasyon olan gözde kan-retina bariyerinin intakt olmadığı belirtilse de intravenöz antibiyotik uygulamasından sonra intravitreal antibiyotik seviyesinin yeterli bir düzeye ulaşmış olmadığı henüz açık değildir.

Akut bakteriyel endoftalimde cerrahi tedavinin yerini araştıran başlıca çalışma olan Endoftalmi Vitrektomi Çalışması (EVÇ) sonuçlarını 1995'te yayınlamıştır <sup>[38]</sup> . Bu çalışmanın amacı esas olarak postoperatif bakteriyel endoftalminin tedavisinde pars plana vitrektominin (PPV) temel rolünü araştırmak, intravenöz antibiyotik uygulamasının tedavideki yerini tanımlamak ve postoperatif bakteriyel endoftalmi sonuçlarını tedavi dışında etkileyebilecek muhtemel faktörleri değerlendirmektir.

Bu prospektif, randomize çalışma 24 merkezde gerçekleştirilmiş ve çalışmaya 1990-1994 yılları arasında katarakt ameliyatı sonrasında ilk 6 haftada bakteriyel endoftalmi gelişen 420 hasta alınmıştır. Çalışmada amaç erken PPV (ilk 6 saatte) ile erken tap/biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması ve intravenöz antibiyotiklerin rolünün belirlenmesidir. Çalışma sonucuna göre; son görme keskinliğine ya da ortam şeffaflığına sistemik antibiyotiklerin etkisi

# KONUŞMA METİNLERİ

saptanmamıştır, ilk görme keskinliği el hareketleri ve daha iyi ise tap ya da PPV arasında fark bulunmamıştır, ilk görme keskinliği ışık hissi ise PPV ile sonuçlar daha iyidir (0.5 ve üzeri görmeye ulaşma oranı üç kat fazla; ağır görme kaybı riskinde %50 azalma, ortamda 3. ayda daha fazla berraklaşma - ancak 9. ayda fark yok). Ancak bu sonuçlar travmatik ya da endojen endoftalmileri için geçerli değildir. Çünkü bu durumlarda daha virulan ve toksin üreten mikroorganizmalar mevcut olduğundan, toksinlerin ortamdaki uzaklaştırılmaları için genellikle görme keskinliği ışık hissi düzeyine düşmeden PPV gerekmektedir. Özellikle travmatik endoftalmilerde eşlik eden intraoküler yabancı cisim, retina dekolmanı, vitreus hemorajisi gibi problemlerin çözümü için PPV gerekmektedir. Ancak büyük koroid dekolmanları ya da ön segmentte yoğun inflamasyon varlığı gibi erken dönemde PPV mümkün olmayan olgularda önce intravitreal antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Endojen endoftalmilerde ise mikrobiyal ajanın üretilmesinde ve tedavide daha erken yapılacak vitrektominin kan kültüründen üstün olduğu bildirilmektedir <sup>[39]</sup>.

Ho ve arkadaşları yaptıkları retrospektif bir çalışmada, katarakt cerrahisi, intravitreal enjeksiyon sonrası, trabekülektomi sonrası ve endojen endoftalmi gelişen vakaları incelemişlerdir. Katarakt cerrahisi sonrasında gelişen endoftalmide ve kültür negatif olgularda final görme keskinliğinin daha iyi olduğu sonucuna varmışlardır. Başlangıç görme keskinliği ışık hissi ve el hareketi düzeyindeki hastaların görme kazanımlarının, başlangıç parmak sayma düzeyindeki hastalardan daha iyi olduğunu ve erken vitrektominin önemini vurgulamışlardır <sup>[40]</sup>. Başlangıç tedavisi olarak intravitreal antibiyotik uygulanmış geç dönemdeki sekel hastalarda bile vitrektomi ile görme kazanımları olabileceği bildirilmiştir <sup>[41]</sup>.

Bu durumun aksine çok merkezli yapılan yeni bir çalışmada akut postoperatif endoftalmi gelişen 204 göz çalışmada incelenmiş. Tüm gözlere ilk gün intravitreal antibiyotik (İVA) uygulanmış. Yalnızca intravitreal antibiyotik yapılan 55 göz (%27) ile ilk bir haftada pars plana vitrektomi yapılan 149 gözün (%73) sonuç görme keskinlikleri karşılaştırılmış. İki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır <sup>[42]</sup>. Bu çalışmada vitrektomi gereksiniminin, ortam opasitesinin fazla olduğu vakalarda ve katarakt cerrahisi sonrası gelişmiş endoftalmilerde ortaya çıkmış olduğu bildirilmiştir.

Endoftalmili bir olguda PPV başlıca yara yerinden sızıntının onarımı, vitreus ve inflamatuvar birikintilerin alınması, görme aksının temizlenmesi, kesi ya da yara yerine vitreus inkarserasyonunun giderilmesi, eşlik eden retina dekolmanı, intraoküler yabancı cisim, lens bakiyesi gibi problemlerin çözümü ve intravitreal antibiyotik uygulanması basamaklarını içermektedir. PPV 2 ya da 3 girişle uygulanabilir. İki girişli yöntemde irrigasyon eden ışık kaynağı kullanılmaktadır. İnfüzyon kanülü vitreus örneği alındıktan ve ortam kanülün ucu görülene kadar temizlendikten sonra açılır. İnfüzyon kanülünün ucu görünmüyorsa, ortam açılana kadar daha santrale giden ikinci bir infüzyon kullanılabilir. Korneanın opak olduğu durumlarda, santral korneanın çıkarılıp open-sky vitrektomi yapılması ve son olarak verici korneanın sutürasyonu önerilmektedir. İris ve göz içi lense yapışık membranlar görüntüye engel oluyorsa çok fonksiyonlu problar ve bimanuel teknik ile hipopiyon alındıktan sonra membranların soyulması önerilmektedir. Ancak bu işlem sırasında ön kamara kollapsı, korneal Descemet kırışıklıkları ve endotel hasarı gibi komplikasyonlar olabilir. Endoftalmili bir olguda PPV'de amaç olabildiğince çok vitreus almak olup, vitreus bazı ile fazla uğraşılmamalıdır. Makula üzerinde hipopiyon varsa silikon uçlu aspirasyon kanülü ile emilebilir. EVÇ'de retinal yırtık tehlikesi nedeniyle yapışık arka hyaloidin ayrılması önerilmemektedir. Vitrektominin sonunda periferik retina kontrol edilmeli ve operasyon boyunca infüzyon sıvısının içine eğer koyulmadı ise yarı yarıya azaltılmış dozda intravitreal antibiyotik uygulanmalıdır <sup>[43]</sup>. Endoftalmide cerrahi tedavinin komplikasyonları kornea ödemi, retinal yırtık-dekolman, hemoraji, makuler toksisite (kullanılan aminoglikozidlere bağlı), persistan ortam opasiteleri, fibrin, epiretinal membran olarak sayılabilir. Erken dönemde retina dekolmanı geliştiğinde proliferatif retinopati riski artmaktadır. Cerrahi sırasında retinal yırtık saptandığında endolaser, retina dekolmanı saptandığında serklaj, sıvı-gaz değişimi, fotokoagülasyon ve bazı yayınlarda silikon yağı önerilmektedir. Aras ve ark. endoftalminin retina dekolmanı ile birlikte olduğu ışık hissi düzeyinde görmesi olan 6 gözde vitreus tap+serklaj+PPV+silikon yağı ile 5 gözde retinanın yatıştığını, 1 olguda görmenin 0.5'e çıktığını, 1 gözün absolü olduğunu, 1 gözde fitizis, 1 gözde optik atrofi, 2 gözde ise epiretinal membran geliştiğini bildirmişlerdir. Silikon yağı ile kompartmantalizasyon gelişebileceğini, silikon yağı ile retina arasında inflamatuvar debri hapsinin preretinal membrana bunun da retinal yırtıklara yol açabileceğini bildirmişlerdir <sup>[44]</sup>.

# KONUŞMA METİNLERİ

Endoftalmi Vitrektomi Çalışmasında gözlerin %8'ine erken dönemde ikincil cerrahi girişim gerekmiştir. İzlem süresindeki tüm ikincil girişimlerin oranı ise %35'tir <sup>[37]</sup>. Kaynak ve ark.nın çalışmasında katarakt cerrahisi sonrası akut endoftalmi gelişen 24 olgu EVÇ kriterlerine göre tedavi edilmiş olup; 6 (%25) gözde ek işlem gerekmiş (3 gözde (%12.5) endoftalminin nüksetmesi, 3 gözde (%12.5) dev yırtık gelişmesi nedeniyle). 6 (%25) olguda görme keskinliği 20/40 ve üzerinde, 8 (%33.3) olguda 20/200'ün altında saptanmış, fitizis 3 gözde (%12,5) gelişmiştir <sup>[45]</sup>. Kuhn ve Gini ise retina görülebilir ya da kırmızı refle iyi ise ilk olarak intravitreal antibiyotik+kortikosteroidler, ve ilk 24 saatte ağrı ve görme keskinliği açısından yoğun izlem önermektedirler. Bu süre içinde bulgularda düzelme olmadığında cerrahi uygulamaktadırlar. Kornea çok bulanıksa geçici keratoprotez kullanımı, ön kamara temizliği, gerekirse göz içi lens ön yüz silinmesi, geniş arka kapsülotomi-kese irrigasyonu, üç portlu PPV-komple vitrektomi, arka vitreus ayrılması, uyguladıkları cerrahinin önemli noktalarıdır. Silikon yağı yalnızca 1 gözde gerekmiştir. Bu yöntemle 47 gözün %91'inde 20/40 ve üzeri görme keskinliği sağlamışlardır <sup>[46]</sup>.

Vitrektominin potansiyel avantajları arasında enfeksiyona neden olan etkenin organizmanın ve eşlik eden toksinlerin büyük oranda gözden uzaklaştırılabilmesi, vitrektomi sonrası oluşturulan potansiyel boşluk sayesinde antibiyotiklerin göz içerisinde yayılımını kolaylaştırması olarak sayılabilir. Buna karşın vitreusun alınması ilaçların toksik etkilerini arttırabilir. Tartışılan konulardan biri bütün endoftalmi vakalarında terapötik vitrektominin gerekliliğidir. Endoftalmi Vitrektomi Çalışmasında başlangıç vizyonu el hareketi görme ve daha yüksek olan postoperatif endoftalmi olgularında yapılan vitrektominin intravitreal antibiyotik uygulamasına daha üstün olmadığını göstermiştir. Buna karşın görmesi ışık hissi düzeylerinde olan vakalarda vitrektomi sonuçları daha iyi olarak bulunmuştur. Bir çalışmada vitrektomi veya biyopsi uygulanıp daha sonra ekstra bir uygulama olarak tekrar vitrektomi yapılan gözlerde ikinci kez yapılan kültür sonuçlarında vitrektomi yapılanlarda pozitiflik %13, başlangıçta sadece vitreus biyopsisi alınanlarda %71 bulunmuştur <sup>[47]</sup>. Bu da vitrektomi ve intravitreal antibiyotik uygulamasının vitreus biyopsisi ve intravitreal antibiyotik uygulamasına karşın gözü daha iyi sterilize ettiğini düşündürmektedir. Esas olarak tedavi yaklaşımında her hasta ayrı ele alınmalı ve ona göre bir tedavi protokolü uygulanmalıdır. Genellikle birçok göz hekimi terapötik vitrektomiyi ciddi vakalar için düşünmektedir. Bu tür vakalar genellikle vitreus inflamasyonunun ciddiyetine bağlı olarak arka kutbun seçilemediği, başlangıç antibiyotik tedaviye rağmen inflamasyonun ilerleyerek devam ettiği ve tedaviye rağmen iyileşmenin görülmediği olgulardır.

Son zamanlarda vitrektomi tekniğindeki gelişmeler ve avantajlarla birlikte vitrektomi yaygınlaşmış ve deneyim artmıştır. Bu nedenle, görme keskinliği ışık hissinden daha iyi olan hastalara da vitrektomi uygulanmış ve daha iyi görsel sonuçlar elde edildiği görülmüştür (yakın zamanlı çalışmalarda sonuç görme keskinliği %91  $\geq$  20/40, EVÇ'de %53) <sup>[46]</sup>.

Bahsi geçen çalışmalardaki hasta popülasyonunu erişkin hastalar oluşturmaktadır. Çocukluk çağındaki endoftalmilerden kısaca bahsetmek gerekirse, çocukluk çoğu endoftalmilerine neden olan en sık patoloji penetran oküler travmalardır. Streptokok ve stafilokok türleri en sık izole edilen mikroorganizmalardır. İntravitreal antibiyotik ile kombine edilen pars plana vitrektomi tedavisi ile bile maalesef sonuçlar yüz güldürücü değildir <sup>[48,49]</sup>.

Sonuç olarak çalışmalar göstermektedir ki, endoftalimde vitrektomi ile daha yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir. Ancak çalışma dizaynlarındaki farklılıklar, çalışmaya dahil etme/hariç tutma kriterleri ve rapor edilen mikrobiyal spektrumdaki farklılıklar nedeniyle bu tür çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırmalar yapılamayacağı akıldaki tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Kasner D. Vitrectomy: a new approach to management of vitreous. Highlights of Ophthalmology. 1969;11:304.
2. Machemer R, Buettner H, Norton E, Parel JM. Vitrectomy: a pars plana approach. Transactions American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. 1972;75(4):813-820.
3. O'Malley C, Heintz RM. Vitrectomy with an alternative instrument system. Annals of Ophthalmology. 1975;7(4):585-588.
4. Forster RK. Endophthalmitis. Diagnostic cultures and visual results. Arch Ophthalmol 1974;92:387-392.

# KONUŞMA METİNLERİ

5. Cottingham, AJ Jr, Forster RK: Vitrectomy in endophthalmitis. Arch Ophthalmol 1976, 94 : 2078
6. Eichenbaum, D M, Jaffe, N S, Clayman, H M, Light, D S: Pars plana vitrectomy as a primary treatment for acute bacterial endophthalmitis. Am J Ophthalmol, 1978, 86 : 167.
7. Theodore FH. Bacterial endophthalmitis after cataract surgery. Int Ophthalmol Clin. 1964 Dec;32:839-59.
8. Seal D, Reischl U, Behr A, Ferrer C, Alió J, Koerner RJ, et al. ESCRS Endophthalmitis Study Group. Laboratory diagnosis of endophthalmitis: comparison of microbiology and molecular methods in the European Society of Cataract & Refractive Surgeons multicenter study and susceptibility testing. J Cataract Refract Surg 2008; 34: 1439-1450.
9. Taban M, Behrens A, Newcomb RL, Nobe MY, Saedi G, Sweet PM, et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery. A systematic review of the literature. Arch Ophthalmol 2005; 123: 613-20.
10. Berler DF. Endophthalmitis in 10,032 cataract operations. J Ocul Ther Surg 1982; 1:159.
11. Kloess PM, Stulting RD, Waring GO III, Wilson LA. Bacterial and fungal endophthalmitis after penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol 1993;115:309.
12. Meisler DM, Palestine AG, Vastine DW, Demartini DR, Murphy BF, Reinhart WJ, et al. Chronic Propionibacterium endophthalmitis after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. Am J Ophthalmol 1986; 102:733.
13. Rosenbaum AL. Endophthalmitis after strabismus surgery. Arch Ophthalmol 2000 118:982-983.
14. Williams DF, Gills JP. Infectious endophthalmitis after sutureless cataract surgery. Arch Ophthalmol 1992;110:913.
15. Egger SF, Huber Spitzzy V, Scholda C, Schneider B, Grabner G. Bacterial contamination during extracapsular cataract extraction. Prospective study on 200 consecutive patients. Ophthalmologica 1994;208:77-81.
16. Katz LJ, Cantor LB, Spaeth CL. Complications of surgery in glaucoma. Early and late bacterial endophthalmitis after glaucoma filtering surgery. Ophthalmology 1985;92:959-963.
17. Recchia FM, Baumal CR, Sivalingam A, Kleiner R, Duker JS, Vrabec TR. Endophthalmitis after pediatric strabismus surgery. Arch Ophthalmol 2000; 118:939-944.
18. Neuteboom GHG, De Vries-Knoppert WAEJ. Endophthalmitis after ND:YAG laser capsulotomy. Doc ophthalmol 1988;70:175-178.
19. Gale R, Korobelnik JF, Yang Y, Wong TY. Characteristics and Predictors of Early and Delayed Responders to Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Retrospective Analysis from the ANCHOR, MARINA, HARBOR, and CATT Trials. Ophthalmologica. 2016;236(4):193-200.
20. Scott IU, Flynn HW Jr. Endophthalmitis after cataract surgery in eyes with small pupils managed by sector iridectomy and polypropylene suture closure. Ophthalmic Surg Lasers 2000;31:484-486.
21. Bannerman TL, Rhoden DL, Mc Allister SK, Miller JM, Wilson LA. The source of coagulase-negative staphylococci in the EVS. Arch ophthalmol 1997;115:357-361.
22. Speaker MG, Milch FA, Shaf MK, Eisner W, Kreiswirth BN. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. Ophthalmology 1991; 98:639- 649.
23. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Microbiologic factors and visual outcomes in the EVS. Am J Ophthalmol 122:830-846,1996
24. Roy M, Chen JO, Miller M, Boyaner D, Kasner O, Edelstein E. Epidemic Bacillus endophthalmitis after cataract surgery. Ophthalmology 1997; 104:1768-1772.
25. Okhravi N, Fickier L, Matheson MM, Lightman S. Enterobacter cloacae endophthalmitis report of four cases. J Clin Microbiol 1998;36:48-51.
26. Weissgold DJ, D'Amico DJ. Rare causes of endophthalmitis. Int Ophthalmol Clin 1996;36: 163-177.
27. Roussel TJ, Culbertson WW, Jaffe NS: Chronic postoperative endophthalmitis associated with Propionibacterium acnes. Arch Ophthalmol 1987; 105:1199.
28. Abu el-Asrar Am, al-Amre SA, al-Mosallam AA, al-Obedian S. Post-traumatic endophthalmitis: causative organisms and visual outcome. Eur J Ophthalmol 1999; 9:21-31.
29. Kunimoto DY, Das T, Sharma S, Jalali S, Majji AB, Gopinathan U, et al. Microbiologic spectrum and suscepti-

# KONUŞMA METİNLERİ

- bility of isolates:part II. Posttraumatic endophthalmitis. Endophthalmitis Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999;128:242-244.
30. Jackson TL, Eykyn S, Graham EM, Stanford MR. Endogenous bacterial endophthalmitis: a 17-year prospective series and review of 267 reported cases. *Surv Ophthalmol* 2003; 48:403-23.
  31. Gregor RJ, Chong CA, Augsburger JJ, Eagle RC Jr, Carlson KM, Jessup M, et al. Endogenous *Nocardia asteroides* subretinal abscess diagnosed by transvitreal fine-needle aspiration biopsy. *Retina* 1989; 9:118-121.
  32. Eschle-Meniconi ME<sup>1</sup>, Guex-Crosier Y, Wolfensberger TJ. Endogenous ocular nocardiosis: an interventional case report with a review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2011;56(5):383-415.
  33. Mamalis N, Edelhauser H, Dawson DG, Chew J, LeBoyer RM, Werner L. Toxic Anterior Segment Syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:324-32.
  34. Aaberg TM Jr, Flynn HW Jr, Schiffman J, Newton J. Nosocomial acute-onset endophthalmitis survey. *Ophthalmology* 1998;105:1004-1010.
  35. Ferro JF, de-Pablos M, Logrono MJ, Guisasola L, Aizpuru F. Postoperative contamination after using vancomycin and gentamicin during phacoemulsification. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(2):165-70.
  36. Kannan BN, Sen S, Mishra C, Lalitha P, Rameshkumar G, Renu P et al. Comparative Study of Microbiological Profile and Management Outcomes of Acute Endophthalmitis after Microincision Vitrectomy Surgery versus Intravitreal Injections. *Ocul Immunol Inflamm* 2020 Jan 3;1-7. doi: 10.1080/09273948.2019.1695858
  37. Lehmann OJ, Green SM, Morlet N, Kilvington S, Keys MF, Matheson MM, et al. Polymerase chain reaction analysis of corneal epithelial and tear samples in the diagnosis of *Acanthamoeba* keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(7):1261-5
  38. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group: Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study: a randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1479-1496.
  39. Spelta S, Di Zazzo A, Antonini M, Bonini S, Coassin M. Does Endogenous Endophthalmitis Need a More Aggressive Treatment? *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Jan 17:1-7. [Epub ahead of print]
  40. Ho IV, Fernandez-Sanz G, Levasseur S, Ting E, Liew G, Playfair J, et al. Early Pars Plana Vitrectomy for Treatment of Acute Infective Endophthalmitis. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2019 ;8(1):3-7
  41. Thomas BJ, Mehta N, Yonekawa Y, Sridhar J, Kuriyan AE, Relhan N, et al. Pars plana vitrectomy for late vitreoretinal sequelae of infectious endophthalmitis: Surgical Management and Outcomes. *Retina*. 2017;37(4):651-656.
  42. Soliman MK, Gini G, Kuhn F, Parolini B, S, Özdek Ş, Adelman RA et al., European Vitreo-Retinal Society (EVRS) Endophthalmitis Study Group. Visual outcome of early vitrectomy and intravitreal antibiotics in acute postsurgical and postintravitreal injection endophthalmitis. European Vitreo-Retinal Society Endophthalmitis Study Report Two. *Retina* 2020 doi: 10.1097/IAE.0000000000002856.
  43. Conway MD, Peyman GA. Management of endophthalmitis. In: *Vitreoretinal Surgical Techniques* (Peyman GA, Meffert SA, Conway MD, eds), Informa UK Ltd, India. 2007;534-557.
  44. Aras C, Ozdamar A, Karacorlu M, Ozkan S. Silicone oil in the surgical treatment of endophthalmitis associated with retinal detachment. *Intl Ophthalmol*. 2001;24:147-156.
  45. Kaynak S, Öner H, Koçak N, Cingil G. Surgical management of postoperative endophthalmitis: Comparison of 2 techniques. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29:266-269.
  46. Kuhn F, Gini G. Vitrectomy for endophthalmitis. *Ophthalmology*. 2006;113:714.
  47. Heaven CJ, Mann PJ, Boase DL. Endophthalmitis following extracapsular cataract surgery: a review of 32 cases. *Br J Ophthalmol* 76:419-423,1992.
  48. Wu H, Ding X, Zhang M, Xu G. Pediatric posttraumatic endophthalmitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016 Oct;254(10):1919-1922.
  49. Clavell C, Athwal L, Zarbin MA, Langer PL, Bhagat N. Pediatric Infectious Endophthalmitis: A Case Series. *Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2018 Jan 1;55(1):69-70.

# KONUŞMA METİNLERİ

## KOENZİM Q10

### FUNDA YILDIRIM

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GERİATRİ B.D.

Koenzim Q10 (CoQ10), endojen olarak sentezlenen ve lipofilik bir benzokinon bileşiğidir. İnsanda tüm hücrelerin zarlarında bulunarak oksidasyonda ve adenzin trifosfat (ATP) sentezinde temel rol oynar. Alternatif ismi olan ubikinon latince "her yerde olan" anlamına gelen "ubiquitous quinone" dan türemiştir. Mitokondrial elektron taşıma zincirinde kofaktör olarak temel bir role sahiptir. Koenzim Q10 elektron transfer zincirinde oksidasyon -redüksiyon olaylarında görev yapan kompleks I, II ve III olarak isimlendirilen enzim sistemlerinin aktiviteleri için gerekli bir koenzimdir. Bu enzimatik reaksiyonlar sırasında biyolojik enerji olan ATP üretilir. Böylece, koenzim Q10 hücresel enerjinin üretilmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca koenzim Q10'un membran stabilizasyonunun sağlanmasında, hücre sinyalinde, gen ekspresyonunda, hücre büyümesinin ve apoptosisin kontrolünde de fonksiyonları olduğu belirtilmektedir.

Bazı gıdalar eksojen bir CoQ10 kaynağı sağlar, ancak Batı ülkelerinde insanların diyetlerinde günlük alımı sadece 3-5 mg'dır. Özellikle yaşlanma ile beraber dokularda sentezi azalan CoQ10 miktarının diyetle birlikte alınımının yetersiz olduğu ve diyetle alıma destek olarak takviye şeklinde kullanılması gerektiğini bildiren çalışmalar sonucunda da son yıllarda daha popüler hale gelmiştir.

#### Antioksidan ve Anti-inflamatuvar Özellikleri

Koenzim Q10 endojen olarak sentezlenen ve yağda çözünen vitamin benzeri tek antioksidandır. Özellikle indirgenmiş formunun önemli bir fizyolojik antioksidan olduğu gösterilmiştir. Bir antioksidan olarak serbest radikalleri temizler ve lipid ve protein peroksidasyonunu inhibe eder. Bazı çalışmalarda  $\alpha$ - tokoferol (E vitamini) ve Askorbik asit (C vitamini) ile sinerjistik etkisi olduğu gösterilmiştir. Koenzim Q10'nin endotelial fonksiyonları iyileştirici özelliğinin de olduğu belirtilmektedir. Bu etkiyi arteriyel vazodilatasyonu sağlayan nitrik oksit (NO) oluşumunu indükleyen endotel nitrik oksit sentaz enziminin (eNOS) aktivitesini uyararak yaptığı düşünülmektedir. Bu aktivitesi ile kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon) ve diyabet gibi kronik hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir.

#### Kardiyovasküler hastalıklar ve Koenzim Q10

Koenzim Q10'nin endotelial fonksiyonları iyileştirici özelliğinin de olduğu belirtilmektedir. Bu etkiyi arteriyel vazodilatasyonu sağlayan nitrik oksit (NO) oluşumunu indükleyen endotel nitrik oksit sentaz enziminin (eNOS) aktivitesini uyararak yaptığı düşünülmektedir. Bu aktivitesi ile hipertansiyon kan basıncını düşürmede fayda sağladığı gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında myokard infarktüsü sonrası gelişebilecek iskemi-reperfüzyon hasarını önleyebildiğine dair çalışmalar mevcuttur. Ayrıca Kalp yetmezliğinde semptomlarda azalma sağladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan statinlerin kalp kasında CoQ10 sentezini azalttığı bilinmektedir. Bu nedenle statin kullananlarda CoQ10 takviyesi ile kalp kasında güçlenme sağlanabileceği öne sürülmüştür.

#### Diyabetes Mellitus ve Koenzim Q10

Diyabetes Mellitus (DM) oksidatif strese artma ve endotel hasarı ile seyreden bir durumdur. Normal kolesterol düzeyi olan diyabetik hastalarda CoQ10 düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak 6 ay boyunca 200 mg/gün CoQ10 takviyesi yapılan diyabetik hastalarda glisemik kontrol üzerinde olumlu bir etki görülmemiştir. Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

#### Nörodejeneratif Hastalıklar ve Koenzim Q10

Nörodejeneratif hastalıkların çoğunun temel etiyolojisi halen netleşmemekle beraber, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, metal birikimi, yaşam tarzı gibi birçok potansiyel etiyoloji tanımlanmaktadır. CoQ10 desteğinin

# KONUŞMA METİNLERİ

nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkilerinin sıklıkla araştırılması CoQ10'un, antioksidan özelliği ve yaşlanma ile azalmasından kaynaklanmaktadır. CoQ10'un etkisinin sıklıkla araştırıldığı hastalıklardan biri de demansın en sık nedeni olan alzheimerdir. Hastalığın patofizyolojisi karmaşık olmakla beraber, serbest radikal oluşumu ile antioksidan sistem arasındaki dengesizlikten kaynaklanan artmış oksidatif stresin, patogenezinde kritik bir rol oynadığı belirtilmektedir. Koenzim Q10'nin antioksidan özelliği sayesinde alzheimer tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bir çalışmada daha düşük serum CoQ10 seviyeleri ve daha düşük bir CoQ10/toplam kolesterol oranının genel popülasyonda demans geliştirme riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, diğer çalışmalarda, alzheimer hastaları, vasküler demans ve kontrol grubu arasında serum CoQ10 düzeyinde önemli farklılık görülmemiş.

Parkinson da yine oksidatif stresin ve mitokondriyal sistem bozukluklarının görüldüğü nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Son dönem parkinson hastalarında özellikle mitokondrial I kompleks enziminin eksik olduğu bulunmuştur. Antioksidan ve mitokondrideki aktiviteleri nedeniyle koenzim Q10'nin parkinson hastalığında olumlu etkisi olabileceği düşünülmektedir. Parkinson hastalarında nörolojik semptomlarda azalma sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur, ancak yine de rutin kullanımı önerecek daha fazla kanıtı ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

## Sarkopeni ve Koenzim Q10

Sarkopeninin başlangıcını ve ilerlemesini geciktirmek için kullanılabilmesine dair öneriler vardır. Bu uygulamayı destekleyen klinik deneyler arasında, 10 aya kadar ubiquinol ile takviye edilen yaşlanma hızlandırılmış farelerin, yorulana kadar bir koşu bandında koşma süresi olarak ölçülen gelişmiş egzersiz kapasitesi gösterdiği hayvan çalışmaları vardır (3). Antioksidanların sarkopeni üzerinde etkisi ile ilgili yapılan bir başka çalışmada da CoQ10'un da sarkopeni açısından kas spesifik pleiotropik antioksidan olarak tanımlanabileceğini belirtmiştir.

## Diğer Hastalıklar ve Koenzim Q10

CoQ10'un RA üzerindeki etkilerinin henüz çok yeni bir araştırma konusu olması nedeniyle bu konuda yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmaların sayısı çok azdır ve bu çalışmalarda olumlu sonuç elde edildiği gibi, hiçbir etkinin gözlenmediği çalışmalar da mevcuttur.

Fibromyalji hastalarında yapılan çalışmalarda koenzim Q10 takviyesinin yararlı etkileri bildirilmiştir ve koenzim Q10 takviyesinden sonra FM'li hastaların ağrı, yorgunluk ve uyku bozuklukları gibi klinik semptomlarında belirgin düzelme gözlenmiş ve koenzim Q10'nin FM'de potansiyel bir terapötik etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir.

Koenzim Q10 ile migren, infertilite, Huntington hastalığı ve birçok kanser hastalarında birçok çalışma yapılmış ve bunlarda olumlu etkiler olduğu gibi fayda sağlamadığı yönünde de sonuçlar mevcuttur.

## Formülasyon ve Doz

CoQ10, dünya çapında bir gıda takviyesi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. 30, 60, 100, 200, 300, 400 ve 600 mg'lık tek kapsül dozlarında mevcuttur. Belirlenmiş bir minimum veya maksimum etkili doz olmamasına rağmen, > 2.5 mcg/mL'lik bir terapötik kan düzeyine ulaşmak için gereken ortalama doz, günde iki kez yemekle birlikte alınan 200 mg'dır. Kardiyak ile ilgili çalışmalarda, günlük 100 ila 400 mg dozlar kullanılırken, nörodejeneratif hastalıklarda (Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı ve amyotrofik lateral skleroz) 600 ila 3.000 mg dozlar kullanılmıştır. Geriatrik popülasyonda çok sınırlı veriler mevcut olduğundan, yüksek doz müdahaleleriyle yan etki verileri yetersizdir.

CoQ10 insan vücudunda doğal olarak bulunmasına ve bu nedenle iyi tolere edilmesi rağmen, seyrek ve genellikle hafif olmasına rağmen çeşitli advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Bunlar arasında iştah azalması, ishal, baş dönmesi, hazımsızlık ve bulantı/kusma yer alır. Ayrıca CoQ10 ile varfarin etkisinde bir azalma olduğunu öne süren bir vaka raporuna rağmen, daha sonraki kontrollü bir çalışma böyle bir etkileşim olmadığını göstermiştir.

Statinler çoğu yetişkinde genellikle iyi tolere edilirken, yaygın olarak kas şikayetleriyle ilişkilidirler. Semptomlar küçük kas ağrılarında daha şiddetli kas ağrılarına, şiddetli kramplara, kas güçsüzlüğüne ve nadir durumlarda



# KONUŞMA METİNLERİ

rabdomiyolize kadar değişir. Bu yana etkiler herhangi bir cinsiyet ve yaş grubunda ortaya çıkabilmekle beraber, kadınlarda ve yaşlılarda daha sık görülmektedir. Statinler, CoQ10 dahil olmak üzere normal mitokondriyal fonksiyon için gerekli bileşikleri de üreten mevalonat yolunu inhibe ederek kolesterol üretimini azaltır. Statin kullanan hastalarda kas semptomlarını azaltmaya yönelik CoQ10 replasmanı ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak sonuçlar çelişkili olup, olumlu etkileri olduğu gibi fayda göstermediği çalışmalar da mevcuttur.

Koenzim Q10 vücutta endojen sentez ve diyet olmak üzere iki kaynaktan karşılanır. İnsan hücrelerindeki koenzim Q10 miktarı yaşa ve bazı hastalıklara bağlı olarak azalır. Bu yüzden, CoQ10'un eksojen kaynaklarının araştırılması önemlidir. Koenzim Q10'un en zengin kaynağının süt ve süt ürünleri, et ürünleri ve özellikle sakatat, yağlı balıklar, ıspanak, karnabahar, mantar, brokoli, baklagiller, kuruyemiş ve tohumlar olduğu bilinmektedir. Fakat büyük moleküler kütlesi ve suda zayıf çözünürlüğü nedeniyle, CoQ10'un insan vücudunda biyoyararlılığı düşüktür. Bu yüzden CoQ10'un ticari formlarının biyoyararlılığının artırılması için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. Ayrıca şuan herhangi bir tıbbi durum tedavisi için FDA tarafından onaylanmamıştır.

## Kaynaklar

1. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, Alehagen U, Steurer G, Littarru GP; Q-SYMBIO Study Investigators. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail.* 2014 Dec;2(6):641-9. doi: 10.1016/j.jchf.2014.06.008. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25282031.
2. Guescini M, Tiano L, Genova ML, Polidori E, Silvestri S, Orlando P, Fimognari C, Calcabrini C, Stocchi V, Sestili P. The Combination of Physical Exercise with Muscle-Directed Antioxidants to Counteract Sarcopenia: A Biomedical Rationale for Pleiotropic Treatment with Creatine and Coenzyme Q10. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:7083049. doi: 10.1155/2017/7083049. Epub 2017 Sep 20. PMID: 29123615
3. Maruoka H, Fujii K, Inoue K, Kido S. Long-term Effect of Ubiquinol on Exercise Capacity and the Oxidative Stress Regulation System in SAMP1 Mice. *J Phys Ther Sci.* 2014 Mar;26(3):367-71. doi: 10.1589/jpts.26.367. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24707085
4. Young AJ, Johnson S, Steffens DC, Doraiswamy PM. Coenzyme Q10: a review of its promise as a neuroprotectant. *CNS Spectr.* 2007 Jan;12(1):62-8. doi: 10.1017/s1092852900020538. PMID: 17192765.
5. Pravst I, Rodríguez Aguilera JC, Cortes Rodriguez AB, Jazbar J, Locatelli I, Hristov H, Žmitek K. Comparative Bioavailability of Different Coenzyme Q10 Formulations in Healthy Elderly Individuals. *Nutrients.* 2020 Mar 16;12(3):784. doi: 10.3390/nu12030784. PMID: 32188111; PMCID: PMC7146408.
6. Raizner AE. Coenzyme Q<sub>10</sub>. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019 Jul-Sep;15(3):185-191. doi: 10.14797/mdcj-15-3-185. PMID: 31687097; PMCID: PMC6822644.
7. Sood B, Keenaghan M. Coenzyme Q10. 2021 Feb 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30285386.
8. Hargreaves IP, Mantle D. Coenzyme Q10 Supplementation in Fibrosis and Aging. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1178:103-112. doi: 10.1007/978-3-030-25650-0\_6. PMID: 31493224.
9. Qu H, Guo M, Chai H, Wang WT, Gao ZY, Shi DZ. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2018 Oct 2;7(19):e009835. doi: 10.1161/JAHA.118.009835. PMID: 30371340; PMCID: PMC6404871.
10. Arenas-Jal M, Suñé-Negre JM, García-Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2020 Mar;19(2):574-594. doi: 10.1111/1541-4337.12539. Epub 2020 Feb 19. PMID: 33325173.
11. Chang KH, Cheng ML, Chiang MC, Chen CM. Lipophilic antioxidants in neurodegenerative diseases. *Clin Chim Acta.* 2018 Oct;485:79-87. doi: 10.1016/j.cca.2018.06.031. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29940147.
12. de Bustos F, Molina JA, Jiménez-Jiménez FJ, García-Redondo A, Gómez-Escalonilla C, Porta-Etessam J, Berbel A, Zurdo M, Barcenilla B, Parrilla G, Enriquez-de-Salamanca R, Arenas J. Serum levels of coenzyme Q10 in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2000;107(2):233-9. doi: 10.1007/s007020050019. PMID: 10847562.

# KONUŞMA METİNLERİ

## PSİKOTROPLARA BAĞLI PROLAKTİN YÜKSEKLİĞİ

GİZEM DURCAN

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI S.B.Ü İSTANBUL, PROF.DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI E.A.H ÇOCUK VE ERGEN PSİKİYATRİSİ KLİNİĞİ

Atipik antipsikotikler, ekstrapiramidal semptomlar açısından tipik antipsikotiklerden daha iyi tolere edilmesine rağmen; bazı atipik antipsikotikler (örneğin, risperidon, paliperidon ve amisülpirid), tipik antipsikotikler gibi hiperprolaktinemiye neden olabilmektedir (1–3). Prolaktin, D2 reseptörleri aracılığıyla dopaminin inhibitör kontrolü altında ön hipofizdeki laktotrof hücreler tarafından salgılanan 199 amino asitlik bir polipeptid hormondur (4). Serum prolaktin seviyeleri hem fizyolojik (hamilelik, emzirme, uyku, stres) hem de patolojik durumlarda (beyin ve sistemik hastalıklar) yükselebilir. Hiperprolaktinemi, sürekli prolaktin yüksekliği durumu olarak tanımlanır ve cinsel bozukluk, hipogonadizm, galaktore, amenore, üreme bozuklukları, kilo alımı, osteoporoz, kardiyovasküler hastalık ve depresyon gibi hem akut hem de kronik sonuçlarla karakterizedir.

Hiperprolaktinemi şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan birçok antipsikotik ilaçların da sık görülen bir yan etkisidir (5–7). Antipsikotik ilaçlara bağlı hiperprolaktinemi şizofreni hastalarında %70'e varan oranlarda bildirilmiştir (6–8). Dopamin ana prolaktin inhibe edici faktör olduğundan, hiperprolaktinemi, D2 antagonizma özelliklerine sahip antipsikotik ilaçlar tarafından tuberoinfundibular dopaminerjik yolakta D2 reseptör blokajı sonucu görülür (9,10). Bununla birlikte, ilk psikotik epizodu olan, daha önce ilaç kullanmamış hastalarda, stres veya değişmiş dopamin regülasyonu nedeniyle olabilecek artmış prolaktin seviyeleri de bildirilmiştir (11–13).

Hemen hemen tüm antipsikotik ilaçlar hiperprolaktinemiye neden olabilese de, en yüksek hiperprolaktinemi oranları genellikle amisülpirid, risperidon veya paliperidon kullanımı ile ilişkilidir (14). Antipsikotik ilaca bağlı hiperprolaktineminin ortaya çıkması, hipofiz bezi içindeki laktotrof hücrelerdeki dopamin D2-reseptörlerinin blokajına bağlıdır. D2-reseptörlerinin daha yüksek bir doluluk oranı, hiperprolaktinemi geliştirme ihtimalini artırıyor gibi görünmektedir. Hiperprolaktinemi gelişimi için D2-reseptör doluluk eşiği antipsikotik ilaçlar arasında farklılık gösterebilir, ancak minimum %72 D2-reseptör doluluğu gerekmektedir (14–16). Hiperprolaktinemi semptomları olan veya olmayan hastalarda yüksek serum prolaktin konsantrasyonları olabilir, ancak hiperprolaktineminin yaygınlık oranları ve şiddet dereceleri, antipsikotik ilaçların D2 reseptörlerine afinitesine, kan-beyin bariyerinden farklı penetrasyonlarına ve dopamin dışındaki monoaminlerin modülasyonuna bağlı olarak farklılık gösterebilir (17).

### Klinik ve Laboratuvar

Asemptomatik hiperprolaktinemi insidansının %32-49 gibi yüksek olduğu tahmin edilmektedir (18,19). Klinik semptomlar, prolaktinin hedef dokular üzerindeki doğrudan etkisinden veya hipotalamik-hipofiz-gonadal eksen yoluyla dolaylı olarak ortaya çıkar ve cinsiyete göre farklılık gösterebilir (20).

Kadınlarda; hafif hiperprolaktinemi kısa luteal faz, azalmış libido ve kısırlık ile, orta şiddette hiperprolaktinemi oligomenore ile; belirgin hiperprolaktinemi hipogonadizm, galaktore ve amenore ile ilişkili bulunmuştur (21). Erkeklerde ise, libido azalması, impotans, sperm üretiminde azalma, infertilite, jinekomasti ve nadiren galaktore görülebilir (21). Seksüel disfonksiyonun sebebi prolaktin yüksekliği olabileceği gibi psikiyatrik hastalığın kendisi de olabilir (22). Hiperprolaktinemi, kilo alımı, azalan kemik yoğunluğu/osteoporoz ve kırıklar dahil olmak üzere çok sayıda uzun vadeli sağlık sonuçlarına da neden olabilir (23,24). Hiperprolaktineminin çeşitli kanser türlerini, kardiyovasküler hastalıkları ve depresyonu arttırabileceğine dair artan kanıtlar olsa da bu konudaki çalışmalar henüz yetersizdir (20)

Hem laboratuvar normlarında hem de literatürde farklılıklar olmasına rağmen, yakın tarihli büyük bir epidemiyolojik rapor, 1 ng/ml = 21.2 mU/l birim dönüştürme hesaplaması kullanılarak normal seviyelerin kadınlarda < 28.3 ng/ml (< 600 mU/l) ve erkeklerde < 16.5 ng/ml (< 350 mU/l) olduğunu kabul etmektedir (25).

# KONUŞMA METİNLERİ

Antipsikotik tedavi altında prolaktin kan seviyeleri normal değerlerin 10 katına kadar yükselebilir (26). Ancak bazı ajanlar prolaktin seviyesini 200 ng/ml'den fazla yükseltebilir (28).

## Ayırıcı tanı

Prolaktin seviyeleri bireysel farklılık gösterir ve bağlamsal faktörlerden (örneğin stres, egzersiz) etkilenebilir (10). Hiperprolaktinemiye, çeşitli sistemik durumlar (hipofiz bozuklukları, ileri karaciğer fonksiyon bozukluğu, siroz, kronik böbrek yetmezliği) ve antidepresanlar, H2-antagonistleri, opioidler ve östrojenler dahil ilaçlar neden olabilir (29).

Bazı araştırmacılar, gereksiz tetkik ve tedavilerden kaçınmak için hiperprolaktineminin ayırıcı tanısında makroprolaktinemi taramasının önemli olduğunu öne sürmektedir (30). Makroprolaktinemi, makroprolaktinin düşük biyoaktivitesine bağlı olarak hiperprolaktinemiye bağlı klinik semptomlara neden olmayabilir (31).

Dolaşımdaki prolaktinin %60-90'ı monomerik prolaktin, %15-30 kovalent bağlı dimer ("büyük PRL") ve %0-10 daha büyük polimerik form veya makroprolaktin şeklinde bulunur (32). Makroprolaktinin %30 veya %60'ın üzerindeki baskınlığı (makroprolaktinin saptanması için kullanılan metodolojiye bağlı olarak) makroprolaktinemi olarak tanımlanır (32-34). Makroprolaktinemi prevalansı genel popülasyonda %3 ile %4 arasında değişir ve hiperprolaktinemili hastalarda %35'e yükselir (35). Makroprolaktine bağlı yanlış prolaktin yüksekliği olan antipsikotik kullanan iki otizmlili vaka bildirilmiştir (36).

## Tedavi

Antipsikotiklerin neden olduğu hiperprolaktinemide çoğu kılavuz sadece semptomatik ise tedavi edilmesini önerirken (5,20); semptom olmasa dahi yüksek prolaktin seviyesi olduğunda tedavi edilmesini önerenler de vardır (37).

Prolaktin yükselten antipsikotiklerin antipsikotik dozunun azaltılması, prolaktini daha az yükselten bir antipsikotiğe geçiş veya aripiprazol ya da diğer dopamin agonistlerinin (örn., kabergolin, bromokriptin) eklenmesi gibi prolaktin konsantrasyonlarını düşürmek için faydalı olabilecek farklı terapötik stratejiler vardır (20). Son çalışmalar ayrıca metformini potansiyel bir seçenek önermektedir (38).

Psikotik bozukluğu olanlarda antipsikotiğe bağlı prolaktin yüksekliğinde farmakolojik tedavi stratejilerini değerlendiren bir meta analizde 4 yöntem tanımlanmıştır; 1) antipsikotiği değiştirmek, 2) aripiprazol eklemek, 3) dopamin agonisti eklemek, 4) metformin eklemek. Sonuçta kanıt düzeyleri açısından, şizofreni ve hiperprolaktinemi hastalarında prolaktin konsantrasyonlarını düşürmek için aripiprazol eklenmesinin ilk seçenek olması önerilmiştir (39).

Oral antipsikotiklerin kesilmesiyle tipik olarak 2-3 hafta içinde prolaktin normale dönerken; bazı uzun etkili depo antipsikotiklerin kesilmesinden sonra tedavi öncesi duruma dönmesi 6 ay veya daha uzun sürebilir (40)while other atypical drugs are unfrequently and only transiently associated with increase of prolactin levels. Women are more sensitive than men to the hyperprolactinemic effect of antipsychotics. Classical and risperidone-induced hyperprolactinemia may be revert when a gradual antipsychotic drug discontinuation is combined with olanzapine or clozapine initiation. Antidepressant drugs with serotonergic activity, including selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). Antipsikotik dozunu düşürmek veya değiştirmenin psikopatolojik kötüleşme ve psikotik relapsa sebep olma riski vardır (41). Metformin, kilo alımı, insülin direnci ve diğer metabolik anormallikler dahil olmak üzere antipsikotik yan etkileri tersine çevirmedeki etkinliği nedeniyle artan bir ilgi görüyor ve ayrıca PRL düzeylerini düşürmede umut vaat ediyor (42,43).

## Sonuç

Şizofreni hastalarından elde edilen popülasyona dayalı veriler, prolaktin ile ilişkili yan etkilerin ilaca uyumsuzlukla önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermektedir (44). Uzun süreli antipsikotik kullanımına bağlı hiperprolaktineminin fiziksel sağlık sonuçları önemlidir, bu nedenle rutin değerlendirme ve izleme ile aktif risk azaltma ve tedavi için önemlidir (20).

# KONUŞMA METİNLERİ

## Kaynaklar

1. Lee B-H, Kang S-G, Kim T-W, Lee H-J, Yoon H-K, Park Y-M. Hyperprolactinemia induced by low-dosage amisulpride in Korean psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2012 Feb;66(1):69-73. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1819.2011.02296.x>
2. Skopek M, Manoj P. Hyperprolactinaemia During Treatment With Paliperidone. *Australas Psychiatry* [Internet]. 2010 Jun 1;18(3):261-3. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.3109/10398561003686763>
3. Voicu V, Medvedovici A, Ranetti AE, Rădulescu FŞ. Drug-induced hypo- and hyperprolactinemia: mechanisms, clinical and therapeutic consequences. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2013 Aug 21;9(8):955-68. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425255.2013.791283>
4. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol Rev* [Internet]. 2000 Jan 10;80(4):1523-631. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.2000.80.4.1523>
5. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Feb;96(2):273-88. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2010-1692>
6. Holt RIG, Peveler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2011 Feb;74(2):141-7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2010.03814.x>
7. Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-Induced Hyperprolactinaemia. *Aust New Zeal J Psychiatry* [Internet]. 2011 Oct 1;45(10):830-7. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.3109/00048674.2011.589044>
8. Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M, Kohegyi E, Fulmer J, Seamonds B, et al. Prevalence of Hyperprolactinemia in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2004 Nov 15;65(11):1491-8. Available from: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10001087>
9. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2003 Jan;28:53-67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306453002001129>
10. Bushe CJ, Bradley A, Pendlebury J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: Are there implications for clinical biochemistry? *Ann Clin Biochem Int J Lab Med* [Internet]. 2010 Jul 30;47(4):292-300. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/acb.2010.010025>
11. Delgado-Alvarado M, Tordesillas-Gutierrez D, Ayesa-Arriola R, Canal M, de la Foz VO-G, Labad J, et al. Plasma prolactin levels are associated with the severity of illness in drug-naive first-episode psychosis female patients. *Arch Womens Ment Health* [Internet]. 2019 Jun 10;22(3):367-73. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00737-018-0899-x>
12. Ittig S, Studerus E, Heitz U, Menghini-Müller S, Beck K, Egloff L, et al. Sex differences in prolactin levels in emerging psychosis: Indication for enhanced stress reactivity in women. *Schizophr Res* [Internet]. 2017 Nov;189:111-6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996417300816>
13. Labad J. The role of cortisol and prolactin in the pathogenesis and clinical expression of psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2019 Apr;102:24-36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306453018310229>
14. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The Effects of Novel and Newly Approved Antipsychotics on Serum Prolactin Levels: A Comprehensive Review. *CNS Drugs* [Internet]. 2014 Mar 28; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-014-0157-3>
15. Kapur S. Relationship Between Dopamine D2 Occupancy, Clinical Response, and Side Effects: A Double-Blind PET Study of First-Episode Schizophrenia. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2000 Apr 1;157(4):514-20. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleID=174052>
16. Kapur S, Seeman P. Does Fast Dissociation From the Dopamine D 2 Receptor Explain the Action of Atypical Antipsychotics?: A New Hypothesis. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2001 Mar;158(3):360-9. Available from: <http://>

# KONUŞMA METİNLERİ

psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.158.3.360

17. Gault JM, Nussbaum AM. Review of serum prolactin levels as an antipsychotic-response biomarker. Open access J Transl Med Res [Internet]. 2018 May 4;2(3):84–91. Available from: <https://medcraveonline.com/OAJTMR/review-of-serum-prolactin-levels-as-an-antipsychoticndashresponse-biomarker.html>
18. Johnsen E, Kroken RA, Abaza M, Olberg H, Jørgensen HA. Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia. J Clin Psychopharmacol [Internet]. 2008 Dec;28(6):686–90. Available from: <https://journals.lww.com/00004714-200812000-00015>
19. Park Y-M, Lee S-H, Lee B-H, Lee KY, Lee K-S, Kang S-G, et al. Prolactin and macroprolactin levels in psychiatric patients receiving atypical antipsychotics: A preliminary study. Psychiatry Res [Internet]. 2016 May;239:184–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178116303997>
20. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. Psychopharmacology (Berl) [Internet]. 2017 Nov 9;234(22):3279–97. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00213-017-4730-6>
21. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. CMAJ [Internet]. 2003 Sep 16;169(6):575–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12975226>
22. Worsley R, Santoro N, Miller KK, Parish SJ, Davis SR. Hormones and Female Sexual Dysfunction: Beyond Estrogens and Androgens—Findings From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine. J Sex Med [Internet]. 2016 Mar;13(3):283–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743609515000491>
23. Milano W, Walter D'Acunto C, De Rosa M, Festa M, Milano L, Petrella C, et al. Recent Clinical Aspects of Hyperprolactinemia Induced by Antipsychotics. Rev Recent Clin Trials [Internet]. 2011 Jan 1;6(1):52–64. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1574-8871&volume=6&issue=1&spage=52>
24. Wang M, Hou R, Jian J, Mi G, Qiu H, Cao B, et al. Effects of antipsychotics on bone mineral density and prolactin levels in patients with schizophrenia: a 12-month prospective study. Hum Psychopharmacol Clin Exp [Internet]. 2014 Mar;29(2):183–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hup.2387>
25. Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS, Greig N, Leese GP. The epidemiology of hyperprolactinaemia over 20 years in the Tayside region of Scotland: the Prolactin Epidemiology, Audit and Research Study (PROLEARS). Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2017 Jan;86(1):60–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.13156>
26. Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Br J Psychiatry [Internet]. 2003 Mar 2;182(3):199–204. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000270098/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000270098/type/journal_article)
27. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas M da C. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. Neuroendocrinology [Internet]. 2019;109(1):7–19. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/499694>
28. Tewksbury A, Olander A. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. Ment Heal Clin [Internet]. 2016 Jul 1;6(4):185–90. Available from: <https://meridian.allenpress.com/mhc/article/6/4/185/128006/Management-of-antipsychoticinduced>
29. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. J Clin Med [Internet]. 2019 Dec 13;8(12):2203. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/12/2203>
30. Fahie-Wilson M, Smith TP. Determination of prolactin: The macroprolactin problem. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2013 Oct;27(5):725–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521690X13001103>
31. Leslie H, Courtney CH, Bell PM, Hadden DR, McCance DR, Ellis PK, et al. Laboratory and Clinical Experience in 55 Patients with Macroprolactinemia Identified by a Simple Polyethylene Glycol Precipitation Method. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2001 Jun;86(6):2743–6. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.86.6.7521>

# KONUŞMA METİNLERİ

32. Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clin Biochem Rev* [Internet]. 2018 Feb;39(1):3–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30072818>
33. Ellis MJ, Livesey JH, Soule SG. Macroprolactin, big-prolactin and potential effects on the misdiagnosis of hyperprolactinemia using the Beckman Coulter Access Prolactin assay. *Clin Biochem* [Internet]. 2006 Oct;39(10):1028–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912006002128>
34. Hattori N, Aisaka K, Shimatsu A. A possible cause of the variable detectability of macroprolactin by different immunoassay systems. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2016 Jan 1;54(4). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2015-0484/html>
35. Lippi G, Plebani M. Macroprolactin: searching for a needle in a haystack? *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2016 Jan 1;54(4). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2015-1283/html>
36. Brandsma AE, van der Doelen RHA, Ester WA. [Hyperprolactinemia and antipsychotics: it's not always what it seems to be]. *Tijdschr Psychiatr* [Internet]. 2021;63(3):209–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33779976>
37. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, et al. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. *Rev Psiquiatr y Salud Ment* (English Ed [Internet]. 2016 Jul;9(3):158–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S217350501630019X>
38. Zheng W, Yang X-H, Cai D-B, Ungvari GS, Ng CH, Wang N, et al. Adjunctive metformin for antipsychotic-related hyperprolactinemia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2017 May 3;31(5):625–31. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881117699630>
39. Labad J, Montalvo I, González-Rodríguez A, García-Rizo C, Crespo-Facorro B, Monreal JA, et al. Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* [Internet]. 2020 Aug;222:88–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996420302383>
40. Torre D La, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2007 Oct;3(5):929–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18473017>
41. Snellen M, Power J, Blankley G, Galbally M. Pharmacological lactation suppression with D 2 receptor agonists and risk of postpartum psychosis: A systematic review. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2016 Aug;56(4):336–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajo.12479>
42. Ehret M, Goethe J, Lanosa M, Coleman CI. The Effect of Metformin on Anthropometrics and Insulin Resistance in Patients Receiving Atypical Antipsychotic Agents. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2010 Oct 15;71(10):1286–92. Available from: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10006810>
43. Correll CU, Sikich L, Reeves G, Riddle M. Metformin for Antipsychotic-Related Weight Gain and Metabolic Abnormalities: When, for Whom, and for How Long? *Am J Psychiatry* [Internet]. 2013 Sep;170(9):947–52. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2013.13060771>
44. DiBonaventura M, Gabriel S, Dupclay L, Gupta S, Kim E. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2012 Dec 20;12(1):20. Available from: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-12-20>

# KONUŞMA METİNLERİ

## TIBBİ DERGİLERDE SCIENTOMETRICS VE KANITA DAYALI BİR KULLANIM ÖNERİSİ

GÖKHAN TAZEGÜL

POLATLI DUATEPE DEVLET HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI, ANKARA/TÜRKİYE

Tıpla birlikte bilimin sanayileşmesi ve internet çağının yükselişi, kuşkusuz yayın ve dergi sayısının artmasına, ve sürekli artan bu verileri etkin bir şekilde analiz etme, anlama, nitelendirme ve ölçme ihtiyacına yol açmıştır. Bu veriler, makale gönderimi için dergilerin seçilmesi, araştırmacıların akademik yeterliliklerinin ölçülmesi, finansal desteğin yönlendirilmesi veya kütüphanelere abonelik satın alınması gibi birçok amaca yön verecek şekilde önemlidir. Tıbbi yayıncılıkta, araştırmacıların, makalelerin ve/veya dergilerin literatüre katkılarının kalitesi, scientometrics olarak adlandırılan göstergelerle ölçülür ve karşılaştırılır. Bu göstergeler, söz konusu kaliteyi veya "etkiyi" hesaplamak için genellikle atıf sayısını içeren çeşitli yöntemler uygular.

Bibliyometri ve informetrinin bir alt alanı olan scientometrics, bilim insanlarının, bilimsel makalelerin ve/veya bilimsel dergilerin etkisini (yani atıf profillerini) ölçmek ve analiz etmekle ilgilenir. Bu farklı hesaplamalar yazar, makale veya dergi düzeylerinde yapılabilir ve genel bir prestiji temsil eder. Scientometrics'in amacı etkiyi ölçmek olsa da, scientometric ölçütlerin her biri hakkında literatürde ciddi eleştiriler de mevcuttur. Scientometric indekslerden hangisinin ideal ölçüt olarak adlandırılacağını belirlemek zordur. Bir bilim insanının bu ölçütleri artıları ve eksileri ile nasıl okuyacağını bilmesi, kendi bilim alanı içerisinde en doğru şekilde bilimsel "etkiyi" ve etkinin hesaplanma şeklini anlamasına yardımcı olacaktır.

### Geleneksel metodlar: Journal Impact factor (JIF) ve CiteScore (CS)

Modern scientometrics'in en bilinen ölçütü JIF, ülkemizde de en çok bilinen ve önem verilen bilimsel atıf indeksi Science Citation Index (SCI) tarafından, 1975'ten beri indekslenen her dergi için Journal Citation Reports'ta raporlanmaktadır. Başlangıçta kütüphanecilere hangi dergilerin abone olmaya değer olduğunu seçmeleri için rehberlik etmeyi amaçlansa da, JIF'in bugün tıp alanındaki makale ve dergilerin kalitesinin önemli bir ölçüsü olduğu konusunda şüphe yoktur (1,2). JIF günümüzde o kadar güvenilir bir ölçüt olarak görülmektedir ki, yağmacı dergilerin sitelerinde başka isimlerle sahte JIF'ler üreterek sunduğu görülmektedir. Başta bir enstitü altında yer alan bu atıf indeksi, şu anda Clarivate Analytics adlı şirket tarafından satın alınmıştır. JIF, bu formüle göre kolayca hesaplanır:

Ancak, JIF'in de bir ölçüt olarak zayıf tarafları vardır ve literatürde büyük eleştirilere maruz kalmaktadır. Bazı eleştirmenler, farklı disiplinlerin atıf profilleri önemli ölçüde farklılık gösterdiğinden, IF'yi disiplinler arası kalitenin geçerli bir ölçüsü olarak görmemektedir. Bazı dergiler, JIF'i arttırmaya yönelik olarak bastıkları derleme sayısını arttırmak gibi bir editoryal politika takınmaktadırlar. Bunun tam tersi de geçerlidir, dergiler düşük atıf potansiyeline sahip ancak bilimsel olarak geçerli makaleleri de yayınlamayı reddedebilmektedir. JIF'i arttırmaya yönelik bir diğer politika ise, hesaplamadaki "alıntı yapılabilir" öge sayısının tartışmaya açık olmasından kaynaklanmaktadır. Bu faktörler bir bütün olarak değerlendirildiğinde, JIF'in manipülasyona açık olduğuna şüphe yoktur. Buna ek olarak, Science and Nature gibi dergilerde yayınlanan 4 makaleden 3'ünün derginin JIF'inden daha düşük atıf sayılarına sahip olduğunu gösteren bir çalışma, derginin JIF değerinin yayınladıkları makale kalitesi ile korelasyonunun da zayıf olduğunu ortaya koymaktadır, yayınlanan yazıların düşük bir yüzdesi JIF'i yükseltmektedir (3,4).

Citescore (CS), basılan yazı başına ortalama atıf sayısının dergi tabanlı başka bir ölçüdür. CS, JIF'den birkaç yönden farklıdır: i) CS, Web of Science yerine Scopus veritabanını temel alır, ii) CS, Scopus daha fazla sayıda dergiyi indekslediğinden daha yaygın olarak kullanılabilir, ve iii) 2020'de şimdi revize edilmiş bir CS, aşağıdaki formülle (8) son dört yıllık performansı dikkate alır:

CS, bir makalenin atıf zirvesini daha kolay yakalayabilen ve "alıntı yapılabilir ögeler" kullanmayan 4 yıllık bir zaman aralığını dikkate alır, "atfedilebilir döküman tanımı yerine" yayınlanan öge sayısında 5 tür yazıyı kabul eder: ma-

# KONUŞMA METİNLERİ

kaleler, derlemeler, konferans özetleri, kitap bölümleri, ve veriler (5,6). Yine, CS ve IF, farklı disiplinlerden dergileri karşılaştırmak için kullanılamaz. Her ne kadar CS, JIF'ten bazı yönleri ile farklı olsa da, temelde aynı hesaplama mantığına dayanmaktadır. Bu hesaplama metodları, scientometrics alanında öncü olmalarına rağmen, ideal bir ölçüt olmaktan uzak oldukları görülmektedir ve muhtemelen Goodhart'ın yasasına yenik düşmüşlerdir: "Bir ölçüt, hedef haline geldiğinde, iyi bir ölçüt olmaktan çıkar."

## Yenilikçi metodlar: Eigenfactor score and SCImago Journal Rank

Eigenfactor score (ES) ve SCImago Journal Rank (SJR), daha yüksek performanslı dergilerden gelen alıntılarının, daha alt sıralamada olan dergilerden daha yüksek bir etkiye neden olacağı hipotezine dayanan ve her atıf sayısının bir olmadığını öngören bir hesaplama sistemidir. Başka bir deyişle, daha popüler dergilerden yapılan atıflar birden fazla atıf olarak sayılır ve daha az popüler olan dergilerden gelen atıflar birden az olarak hesaplanır (7-9). ES ve SJR arasında (bazı hesaplama farklılıkları dışında) birkaç fark vardır: i) ES Web of Science'dan alınan verilere dayanırken SJR Scopus'tan alınan verilere dayanır, ii) ES'nin dikkate aldığı atıflar için beş yıllık bir pencere, SJR üç yıllık bir pencereyi dikkate alır ve iii) ES kendi kendine atıfları dikkate almaz, oysa SJR'nin kendine atıf limiti vardır (gelenlerin üçte biri) (10). Bu hesaplama metodu, özellikle yüksek prestijli ancak popüler olmayan (bu nedenle daha az atıf alan ancak yüksek puanlı dergilerden alınan) dergiler ve popüler olan ancak prestijli olmayan (dolayısıyla daha fazla atıf alan ancak daha düşük çeyrek dergilerden alınan) dergileri normalize etmek için yararlı olabilir (11). Özellikle SJR, ama aynı zamanda ES'nin bir varyantı, "alan normalleştirilmiş" ölçütler olup, farklı bilimsel disiplinleri karşılaştırmak için de kullanılabilir.

## Hirsch (h)-indeks ve varyantları

Hirsch (h)-indeksi (HI), yazar düzeyinde değerlendirilen bir ölçüttür ve hem üretilen makalelerin sayısını hem de söz konusu makalelerin etkisini ölçmesi ile özgündür. Bir araştırmacının veya derginin HI değeri, her birine en az h kez atıf yapılmış h makale sayısı olarak tanımlanır. HI, bir grup araştırmacının, bir kurumun veya bir derginin üretkenliğini ve etkisini ölçmek için de kullanılmıştır, ayrıca manuel olarak ve kolay bir şekilde de hesaplanabilir. HI, hem atıf sayısını hem de yayınlanan makaleleri kullanan bir araştırmacının veya bir derginin genel etkisine farklı bir bakış açısı getirirse de, hem makaleler hem de alıntılar yaşla birlikte biriktiği için akademik yaştan büyük ölçüde etkilenir, bu nedenle kıdemli araştırmacılara veya dergilere yönelik olumlu bir yanlılık sağlar (12,13). Ayrıca kendinden alıntılar gibi çeşitli şekillerde manipüle edilebilir. Bu sorunları ele alan birkaç değişik HI varyantı mevcut olmakla beraber, kullanımı hala kısıtlıdır.

## Alternatif bir bakış: Altmetrics

İnternet çağında, bilimsel araştırma ürünlerinin yani bilimsel makalelerin olabildiğince hızlı bir şekilde hedef okuyucu ile buluşması önemli bir hedef haline gelmiştir. Bu amaçla sosyal medyanın kullanımı bilgiyi yaymak için güçlü bir araçtır. Makale düzeyinde ölçütlerin kısaltması olan Altmetrics, makaleyi kaç kişinin görüntülediğini (bir web sayfası veya PDF olarak), kaç kişinin tartıştığını (yorumlar, bloglar, Facebook, Twitter gönderileri vb.), kaç kişinin kaydettiğini (sosyal yer imleri) ölçen ve yenilikçi bir scientometric yaklaşımdır. Altmetrics, verileri atıf indekslerinin yani SCI ve Scopus'un dışında değerlendirir ve prestij veya etki ile ilgili devam eden tartışmalara yeni bir bakıştır. Geleneksel atıf ölçütlerinin tamamlayıcı bir yönü olduğu ve dikkate alınması gerektiği söylenebilir (14).

## Hangi scientometric ölçütü kullanmalıyım?

Scientometrics'in radikal bir değişim geçirdiği söylenebilir. Mevcut bir çok ölçüt olmakla beraber, kullanımları hakkında bir fikir birliği yoktur. Bu veriler çoğunlukla bilim alanına özgüdür, ve maalesef bu konuda kanıta dayalı çalışmalar konusunda ciddi eksiklikler vardır. Bugüne kadar yapılan bazı çalışmalarda, örneğin, çevre mühendisliği alanında JIF, ES, SJR ve HI arasında güçlü korelasyonlar gözlemlenmiştir (15). Ancak radyoloji, nükleer tıp ve tıbbi görüntüleme alanlarında yayın yapan dergilerin bir başka çalışmada, sadece SJR ve JIF arasında güçlü korelasyonlar izlenmekte olduğu görülmektedir (16). Anatomi ve morfoloji alanında yayın yapan dergileri karşılaştıran bir çalışmada da benzer sonuçlar görülmüştür; JIF'e göre birinci sırada yer alan bir dergi, ES'ye göre yirincinci ve SJR'ye göre üçüncü sırada yer almaktadır (17). Hematoloji and Klinik Allerji ve İmmünoloji dergileriyle ilgili çalışma grubumuzun yayınladığı çalışmalarda da, JIF, ES, SJR ve HI arasında güçlü korelasyonlar olmasına rağmen,



# KONUŞMA METİNLERİ

bu dergilerin ölçütlere göre sıralamalarının karşılaştırılmasında ciddi değişkenlik olduğu saptanmıştır (18,19). Bu sonuçlar, bu değerlendirmelerin alana ve scientometric ölçütlere özgü yapılması gerekliliğini göstermektedir.

Benzer verilere dayanarak, San Francisco Araştırma Değerlendirme Deklarasyonu (DORA), JIF'nin olası sıkıntılarını listelemekte ve kullanılmaması yönünde öneride bulunmaktadır. JIF'in:

- Atıfların dağılımı oldukça çarpıktır.
- JIF puanları bilimsel alana özgüdür.
- JIF ile oynanabilir ve JIF manipüle edilebilir.
- JIF skorları ve hesaplamaları için kullanılan veri ne şeffaftır ne de kamuya açıktır.

DORA ayrıca makalelerin, araştırmacıların veya fon sağlayan kuruluşlar gibi kurumların kalitesinin bir ölçüsü olarak dergi tabanlı ölçütlerin kullanılmaması yönünde tavsiyede bulunmaktadır. DORA, fon sağlama, işe alma veya terfi kararları ile ilgili komiteler için scientometric ölçütler yerine, bilimsel içeriğin değerlendirilmesini kendisinin değerlendirilmesini ve dergi performansının daha zengin bir şekilde anlaşılmasını sağlamak için çoklu metriklerin kullanılmasını önermektedir (20). Bu tavsiyelere uygun şekilde, Roldan-Valadez ve arkadaşları, bir ön koşul olarak JIF  $\geq 1$  olan dergilerin arasında SJR ve ES scientometric ölçütlerinin birlikte kullanılmasını ile dergi seçiminin yapılmasını önermiştir (21). Çalışma grubumuzun yaptığı çalışmalarda da şu ana kadar klinik allerji ve immünoloji, hematoloji, gastroenteroloji, romatoloji ve oftalmoloji konusunda alana özgü öneriler yayınlanmış olup, bu konuda alana özgü scientometrics çalışmalarına bir çok açıdan ihtiyaç bulunmaktadır.

## Referanslar

1. Milojević S, Leydesdorff L. Information metrics (iMetrics): a research specialty with a socio-cognitive identity? *Scientometrics* 2013;95:141-157.
2. Van Nierop E. Why do statistics journals have low impact factors? *Statistica Neerlandica* 2009;63:52-62.
3. Kumar A. Is "Impact" the "Factor" that matters...? (Part I). *J Indian Soc Periodontol* 2018;22:95-6.
4. Ramin S, Sarraf Shirazi A. Comparison between Impact factor, SCImago journal rank indicator and Eigenfactor score of nuclear medicine journals. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2012;15:132-6.
5. Van Noorden R. Controversial impact factor gets a heavyweight rival. *Nature* 2016;540:325-326.
6. Lancho-Barrantes BS, Guerrero-Bote VP, Moya-Anegón F. What lies behind the averages and significance of citation indicators in different disciplines? *Journal of Information Science* 2010;36:371-382.
7. Bergstrom CT, West JD, Wiseman MA. The Eigenfactor metrics. *J Neurosci* 2008;28:11433-4.
8. González-Pereira B, Guerrero-Bote VP, Moya-Anegón F. A new approach to the metric of journals' scientific prestige: The SJR indicator. *J Infometr* 2010;4:379-391.
9. Cantín M, Muñoz M, Roa I. Comparison between Impact Factor, Eigenfactor Score, and SCImago Journal Rank Indicator in Anatomy and Morphology Journals. *Int J Morphol* 2015;33:1183-1188.
10. Davis P. (2015, July 28). Network-based Citation Metrics: Eigenfactor vs. SJR. From: [scholarlykitchen.sspnet.org](http://scholarlykitchen.sspnet.org) Archived from the original on 26 Apr 2020. Retrieved 29 Oct 2020.
11. Franceschet M. The difference between popularity and prestige in the sciences and in the social sciences: A bibliometric analysis. *J Informetr* 2010;4:55-63.
12. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:16569-72.
13. Marshall NS, Hoyos CM. Impact factor rankings for sleep research journals between 2005 and 2018. *J Sleep Res* 2020;29:e13015.
14. Barbaro A, Gentili D, Rebuffi C. Altmetrics as new indicators of scientific impact. *J Eur Assoc Health Inf Libr* 2014;10:3-6.
15. Ahmad SAJ, Abdel-Magid IM, Hussain A. Comparison among journal impact factor, SCImago journal rank indicator, eigenfactor score and h5-index of environmental engineering journals. *CJSIM* 2017;11:133-151.
16. Villaseñor-Almaraz M, Islas-Serrano J, Murata C, Roldan-Valadez E. Impact factor correlations with Scimago Journal Rank, Source Normalized Impact per Paper, Eigenfactor Score, and the CiteScore in Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging journals. *Radiol Med* 2019;124:495-504.

# KONUŞMA METİNLERİ

17. Cantín M, Muñoz M, Roa I. Comparison between Impact Factor, Eigenfactor Score, and SCImago Journal Rank Indicator in Anatomy and Morphology Journals. *Int J Morphol* 2015;33:1183-1188.
18. Tazegul G, Atas U, Ulas T, Toptas T, Salim O. Publishing in Hematology Journals: A Scientometric and Economic Evaluation. *Cureus*. 2020 Dec 14;12(12):e12069.
19. Tazegul G, Emre E. Scientometric Data and Open Access Publication Policies of Clinical Allergy and Immunology Journals. *Cureus*. 2021 Feb 26;13(2):e13564.
20. Science Publishing Group (2018) Declaration on research assessment. From: <https://spg.ltd/?s=DORA>. Copyright 2018 Science Publishing Group.
21. Roldan-Valadez E, Salazar-Ruiz SY, Ibarra-Contreras R, Rios C. Current concepts on bibliometrics: a brief review about impact factor, Eigenfactor score, CiteScore, SCImago Journal Rank, Source-Normalised Impact per Paper, H-index, and alternative metrics. *Ir J Med Sci*. 2019 Aug;188(3):939-951.

# KONUŞMA METİNLERİ

## ALZHEİMER HASTALIĞINDA MEMANTİN (C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N-HCL) KULLANIMI

**GÖRKEM TURAL GÜRSOY**

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Alzheimer hastalığı bellek kaybı ön planda olan genel bilişsel işlev bozukluğu olarak tanımlanır. Alzheimer hastalığının nöropatolojisi hücre dışı amiloid beta peptidi ve intranöronal hiperfosforile tau proteini birikimi olarak özetlenebilir. Hastalık seyrinde kademeli olarak hipokampus ve neokortekste sinaps kaybı gelişir ve zamanla hastalık klinik belirtileri ortaya çıkar. 1

Glutamat, beyindeki iyonotropik ve metabotropik glutamat reseptörlerinin birincil uyarıcı nörotransmitterdir. İyonotropik glutamat reseptörleri (iGluR) uyarıcı sinapslarda hızlı nöronal iletimden sorumludur. Üç alt aileden oluşur: alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) reseptörleri, kainat reseptörleri ve N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR) reseptörleri olmak üzere. 2,3 NMDAR, sinir sisteminin gelişimi ve işlevi olan öğrenme ve hafızanın altında yattığı düşünülen sinaptik iletim ve sinaptik plastisitede önemli bir rol oynar. NMDA reseptörü diğer glutamat reseptörlerine kıyasla Ca<sup>+</sup> geçirgenliğinin fazla olması nedeniyle glutamat aşırı uyarımında eksitotoksiteye neden olan reseptördür. Bu nedenle NMDAR aktivasyonu sinaptik disfonksiyona sebep olması nedeniyle Alzheimer hastalığı patofizyolojine dahil edilmiştir. 1,4

Memantin; voltaj-bağımlı, orta afiniteli ve kompetitif olmayan bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir. İlk kez 1960larda sentezlenmiş 1970lerde santral sinir sistemini etkilediği saptanmıştır. Memantin 2003 yılında FDA tarafından orta-ağır Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanım onayı almıştır. Memantin NMDAR kanal blokajı yapar. Açık olduğunda reseptörle ilişkili iyon kanalına girer kanalı bloke eder ve kanal kapanarak memantin kanal içinde kalır. 5 Bu sayede hücre içi Ca<sup>+</sup> geçişi bloke olur ve aynı zamanda agonistin reseptöre bağlanması engellenir. Bunu yaparak, eksitotoksitenin neden olduğu nöronal hücre ölümünün neden olduğu daha fazla hasarı önler veya bunlara karşı korur. Bu nedenle açık kanal blokörü olarak tanımlanır. Sonuç olarak memantin NMDA reseptörünün fizyolojik fonksiyonunu engellemeden patolojik aktivasyonu engeller. Bu da memantin diğer NMDA reseptör antagonistlerinden farklı olarak yan etki potansiyelinin düşük olmasını açıklar. 6,7,5-dimethyladamantan-1-amine

Memantin oral alımda tamamına yakın absorbe olup %45 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Oral alım sonrasında 3.-6. saatlerde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü 60-80 saattir. %48i metabolize olmadan böbreklerden atılır. 8

Tedaviye 5mg olarak başlanır ve haftalık 5 mg arttırılarak 20mg a çıkılır. Kreatinin klirensi <30 ml/dk nın altında olan hastalarda hedef doz 10 mg olarak planlanmalıdır. Epileptik nöbet öyküsü, myokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği ve kontrolsüz hipertansiyon varlığında yakın takip ile kullanılmalıdır. Hepatik yetmezlikte doz ayarlaması gerekmez ancak ağır yetmezlikte dikkatli kullanılmalıdır. Başlıca yan etkileri bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal etkiler, baş ağrısı, kas kramplarıdır. Daha nadir olarak yorgunluk, hipertansiyon, kilo alımı, halüsinasyon, konfüzyon ve idrar inkontinansı görülebilir. 9

Memantin piyasada 10 mg'lık tablet, 20 mg'lık tablet ve damla formları vardır. Damla formunda pompaya her basış 5 mg'lık ilaca karşılık gelmektedir. Tedaviye günde bir kez 5 mg ile başlanır. Haftalık 5 mg arttırılarak 20 mg'a çıkılır. Hasta kullanımını kolaylaştırmak için tedaviye başlangıç pakati adı altında 1 aylık titrasyon dozlarını içeren paketi mevcuttur. Son olarak ülkemize 28 mg 'lık uzun etkili formu da gelmiştir.

Memantin tedavisinin ne zamana kadar devam edilmesi konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. 2019 yılında Avustralya'da yayınlanan kılavuzda bu konu ile ilgili önerileri genel olarak kabul edilebilir görünmektedir. 10 Bu

# KONUŞMA METİNLERİ

kılavuza göre 12 aydan uzun süredir memantin kullanan hastalarda son 6 ayda kognitif ve davranışsal olarak belirgin kötüleşme görülmesi, hastada kognitif düzelme, davranışsal stabilizasyon açısından hiç fayda görmemesi, hastanın çok ağır veya son dönem alzheimer hastası olması memantin tedavisinden fayda görmeyeceği açısından görüş birliği sağlanmıştır. Memantin ani kesilmesine bağlı ciddi yan etki potansiyeli olabileceği için ilaç kesimi azaltılarak yapılmalıdır. İlaç kesilmesinden sonraki ilk haftada ajitasyon, agresyon, halusinasyon ve bilinç bozukluğu gelişmesi durumunda vakit kaybetmeden bir önceki dozdan tekrar ilaca başlanması önerilmektedir. İlk hafta içinde ortaya çıkan bu durum ilaç yoksunluk sendromu olarak değerlendirilmelidir. 2 hafta sonrasında ortaya çıkacak bilişte bozulmalar davranış sorunları ve psikiyatrik bozulmalar takip eden doktoru tarafından değerlendirilmeli gerekirse mümkün olan en düşük doz ile tedaviye devam edilmelidir.

Sonuç olarak memantin günümüzde Alzheimer hastalığı için kısıtlı tedavi seçenekleri olması nedeniyle faydası kanıtlanmış uygun tedavi seçeneklerinden biridir. Yan etki potansiyelinin az olması ve davranış düzenleyici etkisi ile Alzheimer hastalığı tedavisinde mutlaka değerlendirilmesi ve uygun zamanda tedaviye eklenmesi önerilmektedir.

## Kaynakça

1. Mota SI, Ferreira IL, Rego AC. Dysfunctional synapse in Alzheimer's disease - A focus on NMDA receptors. *Neuropharmacology*. 2014;76 Pt A:16-26. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.08.013
2. Danysz W, Parsons CG. Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications. *Pharmacol Rev*. 1998;50(4):597-664.
3. 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(3):539-555. doi:10.1016/0306-4522(93)90355-j
4. Liu J, Chang L, Song Y, Li H, Wu Y. The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2019;13:43. doi:10.3389/fnins.2019.00043
5. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):782-792. doi:10.1016/S1474-4422(07)70195-3
6. Marotta G, Basagni F, Rosini M, Minarini A. Memantine Derivatives as Multitarget Agents in Alzheimer's Disease. *Molecules*. 2020;25(17):4005. doi:10.3390/molecules25174005
7. Lipton SA. Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx J Am Soc Exp Neurother*. 2004;1(1):101-110. doi:10.1602/neurorx.1.1.101
8. Jarvis B, Figgitt DP. Memantine. *Drugs Aging*. 2003;20(6):465-476; discussion 477-478. doi:10.2165/00002512-200320060-00005
9. Kuns B, Rosani A, Varghese D. Memantine. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021. Accessed August 30, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/>
10. Reeve E, Farrell B, Thompson W, et al. Deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: guideline summary. *Med J Aust*. 2019;210(4):174-179. doi:10.5694/mja2.50015

# KONUŞMA METİNLERİ

## KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİNDE ARNİ (ANİJOTENSİN RESEPTÖR NEPRİLİSİN İNHİBİTÖRÜ) ENDİKASYONLARI

HABİBE KAFES

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

**Giriş ve Amaç:** Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (EF  $\leq$  %40)(DEF-KY)' nde ARNİ kullanımı alanları ve endikasyonlarını gözden geçirmek

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (EF  $\leq$  %40)(DEF-KY)' nde nörohormonal sistemde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sistemi lehine olumsuz bir aktivasyon söz konusudur. Natriüretik peptitler (NP' ler) natriürez ve diürez, vazodilasyon, sempatik tonusta azalma, aldosteron düzeylerin düşme, fibrozis ve kardiyak hipertrofiye azalma ile ilişkilidir. Neprilisin, NP' lerin yıkımından sorumlu bir enzimdir. Kalp yetersizliği tedavisinde neprilisin inhibisyonu gündeme gelmiştir. Neprilisin inhibitörü sakubitril ile anjiyotensin reseptör blokörü valsartan ile 1:1 molar oranında kombinasyonunu içeren ARNİ' nin ilk defa stabil, ambulator ve semptomatik DEF-KY hastalarında (NYHA II-IV) enalapril'e karşı kıyaslandığı PARADIGM-HF çalışmasında enalapril'e göre KV ölüm veya KY nedeniyle ilk hastaneye yatışları %20 oranında, tek başına KV nedeni ölümü %20, KY nedeni hastaneye yatışları %20 oranında anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. Akut DKKY hastalarında klinik stabilizasyon sonrası enalapril'e göre ARNİ başlanmasının NTproBNP düzeyleri ve klinik sonuçlara etkisinin değerlendirildiği PIONEER-HF çalışmasında hem de novo KY, hem kötüleşen KKY hastalarında, öncesinde ACEİ/ARB kullanan ya da kullanmayan hastalarda ARNİ' nin, enalapril'e göre NTproBNP düzeylerini anlamlı olarak daha fazla azalttığı gösterildi. Bu azalma özellikle de novo KY hastalarında belirgindi ve kalp yetmezliği nedeniyle tekrar hastaneye yatışları anlamlı olarak enalapril'e göre azalttığı saptandı. Yine akut DEF-KY ile yatırılan hastalarda klinik stabilizasyon sonrası taburculuk öncesi ya da taburculuktan sonra erken dönemde (ilk 14 günde) ARNİ başlanmasının 10. hafta sonunda hedef dozda (97/103 mg) ARNİ kullanım oranına ulaşma oranının değerlendirildiği TRANSITION çalışmasında gruplar arasında primer sonuç açısından fark bulunmazken, de novo KKY ile yatırılan hastalarda kronik kötüleşen KY hastalarına göre 10. Hafta sonunda hedef dozda ARNİ kullanımına ulaşma oranı ve 10 haftalık takip sürecinde 2 hafta ve üzerinde 49/54 mg ve üstünde ARNİ kullanım oranı de novo KY grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Advers olay nedeniyle ilacı kesme oranı de novo KY hastalarında daha düşük saptandı. Hem kötüleşen kronik KY hastalarında, hem de de novo KY hastalarında KV ölüm veya KY nedeniyle yeniden hastaneye yatıştaki anlamlı azalma özellikle de novo KY hastalarında belirgin olarak bulundu. Başlanan ARNİ dozları ile NTproBNP düzeyleri ve klinik sonuçlara etkisinin değerlendirildiği PIONEER-HF çalışmasının alt grup analizinde tedavinin 4. Haftasında azaltılmış dozda (24/26 mg) ARNİ kullanan hastalarda da enalapril'e göre anlamlı olarak daha düşük NTproBNP düzeyleri saptanırken, bu anlamlılığın 8. haftanın sonunda devam ettiği gözlemlendi. Klinik bulgulara yansımaları ise 8 haftalık izlem sonunda azaltılmış dozda ARNİ kullanan grupta da enalapril'e göre KV ölüm veya KY nedeniyle yeniden hastaneye yatışların daha az olduğu bulundu. Yan etki açısından ise akut DEF-KY ile yatırılan hastalarda klinik stabilizasyon sonrası ARNİ başlanmasının güvenli olduğu gözlemlendi. Kardiyak remodelling ve NTproBNP düzeylerindeki değişimin değerlendirildiği 1 yıl süreli takip çalışması PROVE-HF çalışmasında ise ARNİ kullanımının ters kardiyak remodelling ile anlamlı ilişkisi saptandı. NTproBNP düzeylerinde değişim ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda 6. Ve 12. ayın sonunda anlamlı düzeyde %25 'lik hastada yaklaşık  $\geq$  %13' lük EF artışı, sol ventrikül diyastoli sonu ve sistol sonu volüm indekslerinde, sol atriyum volüm indeksinde ve E/e' değerlerinde anlamlı düzeyde azalma elde edildi. Kılavuzlarda ESC 2021 KY güncellemesinde ARNİ kullanımı, DEF-KY hastalarında kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyon ve ölüm riskini azaltmak için sınıf 1B olarak, ACC-KY 2021 güncellemesinde ise ARNİ, ACEİ/ARB' ler yerine ilk basamak tedavide önerilmektedir.

**Sonuç:** Semptomatik (NYHA II-IV) ambulator DEF-KY hastalarında, akut DKKY ile yatırılan ve klinik olarak stabilize olan hastalarda taburcu olmadan önce ya da taburculuk sonrası erken dönemde (ilk 14 günde), öncesinde ACEİ/ARB kullanan veya ACEİ/ARB naif hastalarda, de novo KY hastalarında KV ölüm ve tekrarlayan KY nedeni hastane yatışlarını önlemek için ARNİ kullanımı endikedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## İMMÜNÖNÜTRİSYON ÜRÜNLERİ HANGİ HASTALARDA NASIL KULLANMALI?

**HACER DOĞAN VARAN**

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, GERİATRİ BİLİM DALI

İmmünonutrientler bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici etkisi olan besin öğeleridir. İmmünonutrisyon ise immünonutrientlerin, normal diyet ile alınan miktarların üzerinde verilmesi ile bağışıklık sistem aktivitesini veya bağışıklık sistemi aktivitesi sonucu ortaya çıkan olumsuz durumları düzenlemeyi hedefleyen beslenme desteği olarak tanımlanabilir. Bu kategoriye birçok besin öğesi dahil edilebilir. Bununla birlikte bilimsel verisi olan temel immünonutrientler omega-3 (n 3) yağ asitleri, glutamin, kükürt içeren amino asitler, antioksidanlar, arjinin ve nükleotidler olarak ifade edilebilir. İmmünonutrientler temel olarak 3 ana noktayı hedefler; 1. mukozal barier fonksiyonlarını iyileştirir ve hücrel immun yanıtı iyileştirir ve lokal/sistemik inflamasyonu azaltıcı etki eder. İmmünonutrientlerin etki mekanizmaları tablo-1'de özetlenmiştir.

Omega-3 yağ asitleri, anti-inflamatuar etkilere sahiptir, eikosanoid üretimini baskılayarak immünosupresyonu tersine çevirmeye yardımcı olur. Sülfür içeren amino asitler, vücuttaki en önemli antioksidanlardan biri olan glutatyonun konsantrasyonlarını koruyarak antioksidan durumunu iyileştirir. Glutamin, bağışıklık sistemi hücreleri gibi hızla bölünen hücreler için önemli bir besindir, yine hızlı bölünene barsak epitelini iyileştirmeye yardımcı olur. Glutamin ayrıca glutatyonu artırır ve böylece antioksidan durumunu iyileştirir. Arginin, nitrik oksit sentezini ve büyümeyi hormonu üretimini uyarır, bu nedenle anabolik bir etkiye sahiptir ve ayrıca yardımcı T hücre sayısını artırır. Nükleotidlerin, immün sistem üzerine etkisi diğerlerine göre daha az tanımlanmış olmakla birlikte, T hücresi üzerinde önemli etkileri olduğu düşünülmektedir.

Terapötik bir modalite olarak immünonutrisyonun kullanımı Alexander'ın yanık yaralanmasındaki öncü çalışması tarafından teşvik edildi. Bu araştırma arginin, omega-3 yağ asitleri, A, C vitaminleri ve çinko ile takviye edilmiş enteral besleme solüsyonunun (Shriners yanık formülü) geliştirilmesine yol açtı[1]. Bu formül ile yara enfeksiyonunu ve yanık nedeni ile hastanede kalış süresinde azalma saptandı. 1992'de Daly ve meslektaşları, majör elektif üst gastrointestinal malignite cerrahisi geçirmiş hastalarda postoperatif dönemde arginin ile takviye edilmiş, omega-3 yağ asitleri ve nükleotidler ile zenginleştirilmiş bir immüno-besin formülü ile beslenmenin, standart enteral diyet alan hastalarla karşılaştırıldığında, daha hızlı yara iyileşmesine katkıda bulunduğu ve enfektif komplikasyonları azalttığı saptandı. Daha sonra, çeşitli tescilli ürünler kullanılarak çok sayıda klinik araştırma yapılmıştır ve kritik hastaların alt gruplarında, immünonutrisyon ürünlerinin kullanımı azalmış enfeksiyöz komplikasyonlar, ventilatörde daha kısa süre, azaltılmış hastane ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalış süresi ve azalmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

İmmünonutrientlerin etkinliğini araştıran çok sayıda metaanaliz yayınlanmıştır. Bu çalışmalar, immüno-besinlerin omega -3 yağ asitleri, glutamine, arginin ve nükleotidlerden bir veya daha fazlasını içeren karışımların, belirli hasta gruplarında mortaliteyi azaltmasa bile hastanede kalış süresinde ve enfeksiyon oranlarında azalma gibi faydalı etkileri gösterilmiştir. İmmünonutrisyon etkisi muhtemelen immünonutrientlerin veriliş yolu (enteral vs parenteral), veriliş miktarı, beslenmenin zamanlaması ve bireysel genetik faktörler nedeni ile değişmekte ve tüm hasta gruplarında aynı düzeyde etki göstermemektedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Tablo 1

İmmünonürient	İnflamasyon ve bağışıklık fonksiyonu üzerindeki etkisi	Olası mekanizmalar	Etkiler
Omega-3 poliansatüre yağ asitleri	İnflamasyonu inhibe eder, T hücre fonksiyonlarını iyileştirir.	Membran fosfolipidlerdeki değişiklikler üzerinden	sitokin ve lipid kaynaklı mediatör üretiminde değişiklik
Sülfür içeren aminoasitler ve ilişkili bileşikler	İnflamasyonu inhibe eder, T hücre fonksiyonlarını iyileştirir.	Oksidan etkilerin baskılanması ve NFkB aktivasyonu	Glutasyon miktarının korunması
Arjinin	T hücre fonksiyonunu iyileştirir.	Büyüme hormonu üretiminin uyarılması	Değişen nitrik oksit üretimi?
Glutamin	T hücre fonksiyonunu uyarır, iflamasyonu inhibe eder?	Glutasyon sentezinin uyarılması?	Hücre proliferasyonunu artırır.

Kanser cerrahisi geçiren hastalarda immünonutrisyonun standart nutrisyona karşı etkinliğini değerlendiren 61 randomize klinik çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, immünutrisyon önemli ölçüde azalmış postoperatif enfeksiyöz komplikasyon riski, azalmış anastomoz kaçağı riski ve azalmış hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sepsis veya tüm nedenlere bağlı mortalite açısından ise immünonutrisyon ile standart nutrisyona kıyasla anlamlı fark saptanmamıştır. Alt grup analizleri, arginin + nükleotidler +  $\omega$ -3 yağ asitleri almanın ve enteral immün beslenme almanın yara enfeksiyonu ve solunum yolu enfeksiyonu oranlarını azalttığını ortaya koydu. Bu nedenle, immün beslenme postoperatif enfeksiyon komplikasyonlarını azaltır ve hastanede kalış sürelerini kısaltır, ancak tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmaz. Bu etki ameliyat öncesi malnutrisyonu olan ve perioperatif dönemde (5-7 gün) enteral yolla arginin + nükleotidler +  $\omega$ -3 yağ asitleri (25-30 kcal/kg/gün) alan hastalar için daha belirgindir.

Gastrointestinal sistem kanseri nedeniyle ameliyat edilen tüm hastalara, hastanın beslenme durumu ne olursa olsun, ameliyattan 5 ila 7 gün önce immün beslenme verilmelisi ve malnutrisyonlu hastalarda postoperatif dönemde 5 ila 7 gün veya hastalar günlük enerji ihtiyaçlarının en az %60'ını karşılayan oral beslenmeyi geri kazanana kadar immün beslenmeye devam edilmesi kanıt A düzeyinde önerilmektedir[2].

Karaciğer nakli cerrahisi geçiren hastalarda perioperatif immünutrisyonun klinik sonuçlarını araştıran bir meta-analiz çalışmasında (7 randomize klinik çalışma, 501 hasta) mortalite ve rejeksiyon reaksiyonlarında herhangi bir değişiklik saptanmazken, postoperatif enfeksiyöz komplikasyonlarda ve hastanede kalış süresinde anlamlı azalma saptanmıştır[3].

Gastrointestinal kanser cerrahisi geçiren hastalarda perioperatif immünonutrisyon tedavisinin maliyet etkinliğini değerlendiren sistematik derlemede perioperatif immünonutrisyonun hastane maliyetlerini azalttığı ve birçok çalışmada maliyet etkin olduğu belirtilmiştir.

Genellikle arginin, nükleotidler ve uzun zincirli n-3 yağ asitlerini içeren enteral immüno-besin karışımları, cerrahi ve kritik hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Etkinliğin kanıtı cerrahi hastalarda iyidir. Bununla birlikte, aynı karışımların kritik hastalarda faydalı olup olmadığı, hatta kullanılmasının gerekip gerekmediği tartışmalıdır, çünkü bazı çalışmalar bu tür karışımlarla mortalitenin arttığını göstermektedir. Bunun, nitrik oksit üretimini yönlendiren yüksek arginin içeriğinden kaynaklandığına dair bir görüş vardır.

Kritik hastalarda eser element ve antioksidanların vitamin desteğinin değerlendirildiği bir metaanaliz çalışmasında eser element ve vitaminlerin özellikle parenteral selenyum (yalnız veya diğer antioksidanlarla birlikte verilmesinin) antioksidan kapasiteyi iyileştirdiği, güvenli olduğu ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte mikronutrientlerin veya kombinasyonların optimal dozları ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

# KONUŞMA METİNLERİ

Espen Vücut yüzey alanı > %20 olan yanık hastalarında enteral beslenme ile birlikte ek doz enteral Glutamin (0,3-0,5 g/kg/gün) 10-15 gün süreyle verilmesini önermektedir. (grade B) Yoğun bakım desteği gereken travma hastalarında enteral beslenmeye ek glutamin desteği (0,2-0,3 g/kg/gün) EN ile ilk beş gün uygulanabilir. Komplike yara iyileşmesi durumunda on ila 15 gün süre ile kullanılması önerilmektedir (Kanıt düzeyi: B). Yanık ve travma hastaları dışındaki yoğun bakım hastalarında ek enteral Glutamin desteği önerilmemektedir (grade B). Stabil olmayan, karaciğer ve böbrek yetersizliği olan hastalarda parenteral glutamin desteği önerilmemektedir (öneri düzeyi A)

Yoğun bakım hastalarında Omega-3 ile zenginleştirilmiş enteral nutrisyon ürünlerinin yüksek dozlarda bolus olarak uygulanması önerilmemektedir. Yüksek doz omega-3 ile zenginleştirilmiş enteral formüller rutin olarak kullanılmamalıdır (öneri düzeyi B). Normal nutrisyonel destek sınırlarını aşmayan, omega-3 ile zenginleştirilmiş enteral nutrisyon kullanımı önerilir.

EPA + DHA (Balık yağı) ile zenginleştirilmiş parenteral lipid emülsiyonları parenteral nutrisyon alan hastalarda 0,1-0,2 g/kg/gün dozunda verilebilir (kanıt düzeyi:0). Substrat metabolizmasını etkinleştirmek için mikro besinler (örn. eser elementler ve vitaminler) PN ile günlük olarak sağlanmalıdır (öneri düzeyi B). Yüksek doz antioksidan monoterapisi yoğun bakım hastanelerine yetersiz kanıt nedeni ile önerilmemektedir. (Öneri düzeyi B)

Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği immunutrisyon tedavisinin majör elektif cerrahi, travma, yanık, mekanik ventilasyon desteği alan kritik hastalarda kullanımını A kanıt düzeyinde önermekte ve ciddi sepsisi olan hastalarda immunutrisyon konusunda dikkatli olunmasını önermektedir.

## Kaynaklar

1. Gottschlich MM, Jenkins M, Warden GD, Baumer T, Havens P, Snook JT, Alexander JW (1990) Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 14 (3):225-236. doi:10.1177/0148607190014003225
2. Mariette C (2015) Immunonutrition. J Visc Surg 152 Suppl 1:S14-17. doi:10.1016/S1878-7886(15)30005-9
3. Lei Q, Wang X, Zheng H, Bi J, Tan S, Li N (2015) Peri-operative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. Asia Pac J Clin Nutr 24 (4):583-590. doi:10.6133/apjcn.2015.24.4.20



# KONUŞMA METİNLERİ

## SODYUM GLUKOZ TAŞIYICI (TRANSPORTIR)-2 İNİHİTÖRLERİ (SGLT-2İ)

HANDE PEYNİRCİ

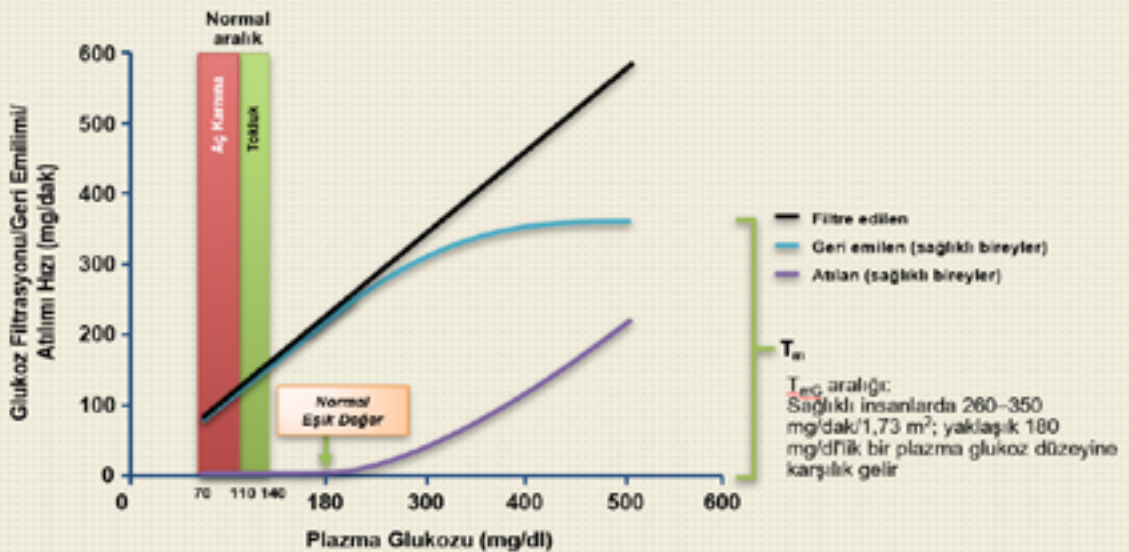
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ENDOKRİNOLOJİ VE  
METABOLİZMA HASTALIKLARI BÖLÜMÜ

### Glukoz hemostazında böbreğin yeri ve SGLT-2i etki mekanizması

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tüm dünyada sıklığı giderek artan ve mikro ve makrovasküler komplikasyonları nedeniyle önemli düzeyde morbidite ve mortaliteye dolayısıyla yüksek maliyete neden olan en sık gözlenen kronik hastalıklardan biridir. T2DM tedavisinde kullanılan en yeni ilaç sınıfı olan SGLT-2i, böbreğin glukoz regülasyonundaki öneminin belirlenmesinden sonra geliştirilmiş olan ajanlardır.

Böbrekler glukoneogenez, glukoz kullanımı, glukoz filtrasyonu ve glomerüler filtrattan glukoz geri Emilimi ile glukoz hemostazında kritik bir rol oynar. Vücudun günlük enerji için kullandığı glukozun %5-10'unu, böbrekler kendi gereksinimleri için insülden bağımsız olarak kullanır. Sağlıklı kişilerde böbrekler glukoneogenezin %20'sinden sorumlu iken, T2DM hastalarında bu oran %300 artarak eşit şekilde böbrek ve karaciğerden sağlanır hale gelir. Böbrekten süzülen glukozun neredeyse tamamı proksimal tübüllerde yerleşik olan 2 adet SGLT (SGLT1 ve SGLT2) aracılığıyla emilir. Normal fizyolojik koşullarda glukozun yaklaşık olarak %90'ı SGLT2, %10'u ise SGLT1 aracılığıyla emilerek kana karışır. SGLT2 düşük afiniteli fakat yüksek kapasiteli bir taşıyıcı iken SGLT1'in aksine yüksek afiniteli fakat düşük kapasiteli bir taşıyıcıdır. Sağlıklı kişilerde günde yaklaşık 180 gram glukoz filtre edilirken T2DM hastalarında idrarla atılan glukoz miktarı patolojik olarak 270 grama kadar çıkar. Yine sağlıklı kişilerde plazma glukozu 180 mg/dL üzerine çıktığı zaman idrarla glukoz atılımı gözlenirken, T2DM hastalarında bu eşik 400 mg/dL düzeyine çıkar. Öte yandan patolojik adaptasyon mekanizması ile glukozun geri Emiliminde %20 oranında artış gözlenir. Bu artış SGLT2 düzeylerinde yaklaşık 3 kat kadar olan *up*-regülasyona bağlıdır. Bu patolojik adaptasyon mekanizmaları ile glukotoksisite daha da alevlenir. Dolayısıyla T2DM hastalarında bu taşıyıcılar önemli bir tedavi hedefi olarak karşımıza çıkar.

### Renal glukoz filtrasyon-geri Emilim ile plazma glukoz arasındaki ilişki



$T_m$  - tübüler maksimum;  $T_{mC}$  - glukoz için tübüler maksimum.

# KONUŞMA METİNLERİ

Bu glukoz düşürücü ajanlar renal glukoz eşiğini azaltarak ve pankreas  $\beta$ -hücre işlevinden veya insülin duyarlılığından bağımsız olarak etki gösterir. Bu nedenle sülfonilüre, glinid ve insülin gibi eş zamanlı bir hipoglisemik ajan kullanımı söz konusu değilse hipoglisemi riski çok düşüktür. T2DM hastalarının büyük bölümünde tedavide genellikle birinci sırada tercih edilecek ajanlardan olmamakla birlikte metformini tolere edemeyen veya kontrendikasyon bulunan hastalarda veya kardiyovasküler hastalığı bulunan kişilerde birinci sırada önerilen ilaç grubudur.

## SGLT-2i etkileri

SGLT2i glikozile hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyini %0.4 ile 1.1 arasında düşürürken açlık plazma glukoz düzeyinde 15 ile 35 mg/dL arasında azalmaya neden olur. Her ne kadar GFR 60 mL/dak'nın altına inince SGLT2i'nin hiperglisemi üzerine etkisi azalsa da çalışmalarda plaseboya göre anlamlı HbA1c azalması sağlanmıştır. Monoterapide hastaların yaklaşık yarısında HbA1c değeri hedef düzey olan %7'nin altına inmiştir. Kiloda ortalama 1.5 ile 3.5 kg kadar azalma gözlenirken sistolik kan basıncında ortalama 3 ile 6 mmHg, diyastolik kan basıncında 1 ile 2 mmHg arasında düşüş bildirilmiştir.

## SGLT-2i ve kardiyovasküler ve renoprotektif etkinlik

Bu ajanların ana faydası yerleşik kardiyovasküler hastalığı bulunan veya değişen derecelerde kardiyovasküler riskleri bulunan T2DM hastalarında gözlenmektedir. Çalışmalarda majör advers kardiyovasküler olaylar (miyokard enfarktüsü, inme, kardiyovasküler ölüm), kardiyovasküler morbidite, mortalite ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış gibi çeşitli kardiyovasküler sonlanımlarda azalma izlenmiştir.

SGLT2i ile yapılan geniş ölçekli kardiyovasküler sonlanım çalışmalarından EMPAREG (empagliflozin) ve CANVAS (kanagliflozin) çalışmalarında gerek sekonder prevansiyonda gerekse çoklu risk faktörü bulunan veya diyabetik böbrek hastalığı bulunan kişilerde anlamlı düzeyde faydalı olduğu gösterilmiştir. EMPAREG çalışmasında empagliflozinle kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış oranlarında anlamlı azalma saptanmıştır. CREDENCE çalışmasında kanagliflozin ile, DAPA-HF ve DAPA-CKD çalışmasında ise dapagliflozin ile kalp yetersizliği ve düşük ejeksiyon fraksiyonu bulunan hastalarda kalp yetersizliğinde kötüleşme izlenen hasta sayısında anlamlı azalma gözlenmiştir. VERTIS-CV çalışmasında ertugliflozin ile kalp yetersizliği ve hastaneye yatış bağlamında üstünlük saptanmamıştır.

Ek olarak SGLT2i, diyabetik böbrek hastalığı bulunan T2DM hastalarında olası renoprotektif etkilerini destekleyecek şekilde plaseboya göre renal sonlanımlarda anlamlı düzelme ile ilişkili bulunmuştur. Albuminüride %30-40 azalma belirlenmiştir. Yapılan ilk çalışmaların tasarımında renal sonlanımlar hedeflenmemiş ancak çalışma sonucunda *post-hoc* analizlerde bu ek fayda saptanmıştır. Albuminüride azalmanın kan basıncı, vücut kitle indeksi ve HbA1c düzeyinden bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır. Bu etkisinin tubuloglomerüler geribildirim aktivasyonu yoluyla makula densada sodyum ve klor sunumunun artarak afferent vazokonstriksiyona yol açması sonucu geliştiği ve diyabetin tetiklediği renal hiperfiltrasyonun hafiflemesine yol açtığı düşünülmektedir.

Bu çalışmaların meta-analizlerinde sınıf etkisi olarak SGLT2i ile majör advers kardiyovasküler olaylarda (MACE) %11 ve kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskinde %23 azalma saptanmıştır. Çalışmaların alt kırılımlarında gözlenen farklılıklar SGLT2i'nin farmakodinamiklerinin farklı olmasından, çalışma popülasyonları ve tasarım farklılıklarından ve SGLT2 ile SGLT1 inhibisyon oranlarındaki değişkenlikten kaynaklanmaktadır. Örneğin SGLT2 inhibisyonu baskın hale geldikçe SGLT1'de upregülasyon olmaktadır. DAPA-HF, DAPA-CKD ve EMPEROR-reduced çalışmalarında T2DM olmayan hastalar çalışma popülasyonunun yaklaşık %32-58'ini oluşturmaktadır. Adı geçen çalışmalarda ortalama GFR değeri >60 mL/dak iken DAPA-CKD ve CREDENCE (ertugliflozinin renal sonlanım çalışması) çalışmalarında bu değer <60 mL/dak'dır. VERTIS-CV (ertugliflozin) ve DECLARE-TIMI (dapagliflozin) çalışmalarında 3-nokta MACE (kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan inme) sonlanımında plaseboya göre non-inferior iken yani diğer bir deyişle plasebo kadar etkili iken, EMPAREG (empagliflozin), CREDENCE (kanagliflozin) ve CANVAS (kanagliflozin) çalışmalarında plaseboya göre üstün (superior) bulunmuştur. Kalp yetersizliği çalışmaları ile diğer CVOT'larda hasta popülasyonları vücut kitle indeksi, GFR, sistolik kan basıncı değerleri ve azalmış ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp

# KONUŞMA METİNLERİ

yetersizliği bulunan hasta oranları bağlamında farklılık göstermektedir. Son çalışmalardan EMPEROR-preserved çalışmasında empagliflozin ile ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olan kalp yetersizliği bulunan hastalarda, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış ve kompozit kardiyovasküler ölüm oranında anlamlı azalma belirlenmiştir. Benzer hasta grubunda dapagliflozin kullanılarak yapılmakta olan DELIVER çalışması ise hala devam etmektedir.

Öte yandan aşikar kardiyovasküler hastalığı bulunmayan ve kardiyovasküler risk yükü düşük olan T2DM hastalarında kardiyovasküler sonlanımlara etkisine dair büyük ölçekli prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kardiyo- ve renoprotektif etkilerin şu mekanizmalara bağlı olduğuna dair veriler ve deliller mevcuttur: 1. NLRP3 enflamasyonunda azalma, 2. Kardiyak yeniden modellenmede ve fibroziste düzelme, 3. İskemi ve reperfüzyon hasarında azalma, 4. Otofaji ve lizozomal yıkımda düzelme, 5. Na<sup>+</sup>/ K<sup>+</sup> değişiminde inhibisyon, 6. Oksidatif strese azalma, 7. Epikardiyal yağ kitlesinde azalma, 8. Natriürezde/diürezde artış, 9. Glukozüri sayesinde kan glukoz düzeyinde azalma, 10. Hiperürisemide azalma (%9.4 kadar azalma), 11. Damar yatağında provasküler progenitor hücrelerde artış, 12. Vasküler işlevlerde düzelme, 12. Kan basıncında azalma, 13. Kilo kaybı, 14. Genel ve kardiyak enerji metabolizmasında düzelme, 15. Sempatik sinir sistem inhibisyonu, 16. Eritopoitinde artış.

## **SGLT-2i yan etkileri ve kullanımda dikkat edilecek konular**

Vulvovajinal kandidal enfeksiyonlar (2-4 kat artmış insidans) ve hipotansiyon (ozmotik diürez ve hacim kaybı ile ilişkili olarak) bu ilaçların en sık gözlenen yan etkisidir. İdrarla atılan glukoz perine bölgesinde mikrobiyal ajanlar için uygun bir vasat yaratır. Özellikle eş zamanlı diüretik ve/veya antihipertansif alanlarda söz konusu ilaçların dozunun azaltılması gerekebilir. Benzer şekilde hidrasyonun bozulabildiği yaz aylarında ayrıca dikkat edilmelidir. Erkek hastalar balanit bulguları ile karşımıza çıkabilir. Hidrasyona dikkat edilmesi ve özellikle kadınlarda ürinyasyon sonrası temizliğe dikkat edilmesi riski azaltabilir. T2DM hastalarında özellikle kadınlarda ve hiperglisemisi kontrolsüz olanlarda vulvovajinal kandidal enfeksiyon sıklığının SGLT2i kullanımı dışında da zaten artmış olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Üriner sistem enfeksiyonları, akut böbrek hasarı, öglisemik diyabetik ketoasidoz (DKA), perineumun nekrotizan fasiiti, artmış alt ekstremitte amputasyon riski (kanagliflozin-CANVAS; CREDENCE çalışmasında kanagliflozin ile böyle bir ilişki belirlenmemiştir) ve kemik fraktürleri (kanagliflozin-CANVAS; CREDENCE çalışmasında kanagliflozin ile böyle bir ilişki belirlenmemiştir) bildirilmiş olan ve dikkate alınması gereken diğer yan etkiler arasındadır. Neden sonuç ilişkisi belirlenememekle birlikte SGLT2i kullananlarda mesane kanseri vakaları bildirilmiştir. Şu an sadece mesane kanseri tanısı veya kuşkusu olanlarda kullanılmaması önerilmektedir.

Hipotansiyon nedeniyle düşme riskinde artışın kemik kırıklarında kolaylaştırıcı etken olabileceği ileri sürülmüştür. Öte yandan paratiroid hormon düzeylerinde artış ile 1, 25 OH vitamin D düzeylerinde azalmanın da rolü olabileceği düşünülmüştür. Ancak yine de gerek fosfat gerek FGF23 düzeylerine olan etkileri ve paratiroid hormonu ile FGF23'ün birbirinin aksi yönündeki etkileri sonucu net etkinin ne olacağını önceden kestirmek mümkün görünmemektedir. Hacim kaybına bağlı hematokrit düzeyinde %2.32 kadar artışa yol açabilir ancak klinik olarak bir sakınca teşkil etmez. Serum sodyum, potasyum, kalsiyum, bikarbonat veya klorür düzeylerinde başlangıca göre klinik açıdan anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Ortalama serum fosfor ve magnezyum düzeylerinde ise başlangıca göre küçük değişimler gözlenebilir.

SGLT2i çalışmalarında tip 1 DM hastalarında DKA anlamlı artış görülmüş, piyasaya sürüldükten sonra da T2DM hastalarında DKA vakaları bildirilmiştir. İnsüline ek olarak SGLT2i kullanılan vakalarda hipoglisemi nedeniyle ve insülin ihtiyacının azalmasından dolayı insülin dozu azaltıldığında lipolizin baskılanması için gerekli olan insülin miktarının yetersiz kalması ve bunun sonucunda lipoliz artışıyla birlikte ketogenezin artışı ve renal glukoz atılımı ile birlikte hiperglisemik değil öglisemik DKA gelişebileceği düşünülmüştür. Diğer yandan idrarla glukoz kaybı ile birlikte reaksiyoner olarak glukagon artışı ve flozin moleküllerinin tubüllerde keton cisimcikleri ile yarışarak atılımının azalması sonucu kanda keton cisimciklerinin artması olası diğer SGLT2i ile ilişkili DKA mekanizmaları arasındadır.

SGLT2i başlandıktan sonra LDL kolesterol düzeylerinde hafif artış olabilir. Bu açıdan hastalar izlenmelidir. Ayrıca HDL kolesterolü düzeyinde de hafif yükselme eşlik edebilir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Kaynaklar

1. Abdul-Ghani MA et al. Expert Opin Pharmacother. 2013.
2. Bilezikian JP, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2016.
3. Brunton SA. Int J Clin Pract. 2015.
4. Clar C, et al. BMJ Open. 2012.
5. Cluger AY, et al. Cardiovasc Diabetol. 2019.
6. Cryer PE. In: Fauci AS et al, eds. New York, NY: RR Donnelly and Sons, Inc;2008:2305-2310.
7. Fioretto P, et al. Diab Care. 2016.
8. Hasan FM, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2014.
9. Lopaschuk GD, et al. JACC: Basic to Translational Science. 2020.
10. Marsenic O. Am J Kidney Dis 2009.
11. Nauck MA. Drug Des Devel Ther. 2014.
12. Storgaard H, et al. PLoS ONE. 2016.
13. Williams DM, et al. Diabetes Ther. 2021.

# KONUŞMA METİNLERİ

## ASPIRİN KİME? NE ZAMAN, HANGİSİ?

### İBRAHİM İLERİ

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, GERİATRİ BİLİM DALI

#### Giriş

Dünya nüfusu yaşlandıkça, hayatın ilerleyen yıllarında sağlık bir halk sağlığı önceliği haline geldi. Hastalıkların önlenmesi de bu amaçlar için kritik öneme sahiptir. Yaşlılarda başlıca morbidite nedeni olarak kardiyovasküler hastalıkların önlenmesine özellikle odaklanılmaktadır. Aspirin kullanımı, daha önce kardiyovasküler bir olay geçirmiş hastalara kesin olarak yarar sağlar. Bununla birlikte, birincil önlemedeki rolü çok daha tartışmalıdır. 1985 yılında FDA tarafından Kardiyovasküler Hastalıkların (KVH) ikincil önlenmesi için onaylanmasından bu yana, çok sayıda randomize kontrollü çalışma, aspirinin birincil korunmadaki rolünü incelemiştir. İlk çalışmalar aspirinin KVH olaylarını azaltmada faydasını gösterirken, daha yakın tarihli çalışmalar ise aspirinin yaşlı hastalarda primer koruma için kullanılmasının faydadan çok zarar verebileceğini göstermektedir.

#### Aspirin Etki Mekanizması

Asetilsalisilik asit, insanlarda COX-1 ve COX-2 diye iki izoformu bulunan siklooksijenaz (COX)'a bağlanır ve COX' u geri dönüşümsüz olarak inhibe eder (1). COX-1, tromboksan üretimi yoluyla trombosit agregasyonuna katılır. COX-2, vazodilatör ve anti-agregasyon etkileri olan prostaglandinlerin upregülasyonunda yer alır (2). Her iki izoenzim de mide mukozasının korunması ile ilişkilidir (3). Deneysel ortamlarda, düşük doz aspirin (75 mg veya 81 mg) COX-1'i inhibe eder ve tromboksan (Tx)A<sub>2</sub> üretimini bozar, böylece trombosit agregasyonunu ve trombüs oluşumunu azaltır (4). Daha yüksek aspirin dozları, aspirinin analjezik ve antipiretik etkilerinden sorumlu olan ancak vazokonstriksiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu, hiponatremiye ve proagregasyon gibi yan etkilerine neden olabilen prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) ve prostaglandin E (PGE)' nin üretiminin azalmasına yol açan COX-2'yi inhibe eder. (4, 5). Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda 75 mg/gün gibi düşük dozlarda aspirin her iki COX sistemini 24 saat veya daha uzun süre bloke etmek için yeterli olabilir.

#### Yaşlılarda Birincil Korunmada Aspirinin Rolü

Daha önce, birkaç çalışma, kardiyovasküler hastalık için ikincil koruma olarak aspirin kullanmanın risklerini ve faydalarını araştırmıştı. Bununla birlikte, birincil korunma olarak aspirinin yararlarının risklerinden daha ağır bastığını gösteren sınırlı kanıt vardır. Kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan geriatrik popülasyonda birincil korunmada aspirinin faydalarını araştırmak için 'Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE)' adlı randomize kontrol çalışması yapıldı.

Yaşlıların kardiyovasküler hastalık riski daha yüksektir; bu nedenle aspirinin daha fazla yararı olabileceği düşünülmektedir. Aspirin birincil korunma olarak yaygın bir şekilde kullanılmıştır, ancak kanıtlar sınırlıdır ve kullanımı büyük ölçüde ikincil önleme çalışmalarına dayanmaktadır (6). Kardiyovasküler risk faktörleri olan veya olmayan orta veya daha büyük yaşta kişiler içeren birincil önleme çalışmalarında, ciddi vasküler olaylardaki yıllık mutlak azalma %0.07'dir ve majör kanamadaki yıllık mutlak artış %0.04'tür (%0.01 ve %0.03, sırasıyla kafa içi ve kafa dışı kanama) (7). ASPREE, sağlıklı yaşlılarda aspirinin engelsiz yaşam süresini uzatmadaki etkisini araştıran randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır.

ASPREE araştırmacıları, yaklaşık 20.000 kişiyi 100 mg aspirin veya plasebo alacak şekilde randomize etti. Dahil edilen katılımcılar 70 yaşında veya daha büyüktü (Hispanik veya Afrikalı-Amerikalı ise 65 yaş ve üstü) ve kardiyovasküler hastalık, bunama, ölümcül hastalık veya artmış kanama riski öyküsü yoktu. Kardiyovasküler hastalık ve

# KONUŞMA METİNLERİ

kanama oranı yaklaşık 5 yıl boyunca değerlendirildi (medyan takip 4.7). Bu çalışmada, aspirin kullanımının sağlıklı, toplumda yaşayan yaşlı insanlar için zararlı olduğu sonucuna ulaşıldı. Aspirin kullanan hastalarda ek fayda gösterilemedi, ancak plasebo alanlara göre daha fazla hemorajik olay yaşadılar. Aspirin grubundaki kişilerde yılda 1000 kişi başına 8,6 majör kanama görülürken, plasebo grubunda bu 1000 kişi başına 6,2 idi. (HR, 1,38; %95 CI 1,18-1,62 p<0.001). Bu çalışma, aspirin alan yaşlılar arasında plaseboya kıyasla benzer bir kardiyovasküler hastalık riski olduğunu saptamıştır (%10.7'ye karşı %11.3, HR 0.95, %95 GA 0.83-1.08).

Çalışmada dikkate alınması gereken birkaç sınırlama vardı. En önemlisi, katılımcıların sadece yaklaşık üçte ikisi, çalışmanın sonunda aspirinlerini almaya devam ediyordu. Bu, aspirinin etkilerini daha az göstermiş olabilir, ancak bunun hem potansiyel faydaları hem de zararları eşit şekilde etkilemiş olması da muhtemeldir. Ayrıca, çalışma başlamadan önce hastaların küçük bir kısmı aspirin almaktaydı (8).

ASPREE çalışmasının çalışma yazarları ayrıca aspirinin tüm nedenlere bağlı ölüm ve sakatlıksız hayatta kalma üzerindeki etkisini araştıran bağlantılı iki tane randomize kontrollü çalışma yayınladı. Bu çalışmaların sonuçları, aspirinin yaşlılarda profilaktik olarak kullanılmaması önerisini daha da desteklemektedir. Aspirin alan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm oranları daha yüksekti (HR, 1,14; %95 CI 1,01- 1,29); özellikle kansere bağlı ölüm oranları daha yüksekti (HR, 1.31; %95 CI 1.10- 1.56). Ayrıca, sakatlık oranı (ölüm, bunama veya kalıcı fiziksel sakatlığın bir bileşimi), aspirin alanlar ile plasebo alanlar arasında farklı değildi (HR, 1.01; %95 CI 0.92- 1.11; p=0.79) (9, 10).

Aspirin kullanımından bağımsız olarak, artan yaşla beraber yaşlı hastalarda kanama riskleri de artmaktadır. Mesele, her dekatta hemorajik inme riskinde yaklaşık %50 artış ve majör ekstrakraniyal kanama riskinde ise neredeyse iki kat artış meydana gelmektedir. Bu nedenle, KVH olaylarının göreceli risk azalmasını ölçmek ve bunu daha yüksek kanama risklerini de gözleterek dengelemek önemlidir. Yaşlı hastaların birçoğu kronik ağrının yanı sıra birden fazla komorbiditeye sahiptir. Bu sebeplerden ötürü de, reçetesiz satılan steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçları (NSAI'ler) nispeten daha yüksek tüketmektedirler. NSAI'ler ise mukozal tahriş yoluyla ve aspirinin antiplatelet etkisini güçlendirerek gastrointestinal (GI) kanama riskini artırabilirler. Yaşlıda aspirin reçete ederken bunlara da dikkat etmekte fayda vardır.

Mevcut kılavuzlar, majör kanama riskinin KVH olaylarını azaltmadaki potansiyel faydaya ağır basması ve kanser riskini azaltmanın beklenen faydasını gözlemleme olasılığının daha düşük olması nedeniyle, 70 yaşından büyük yetişkinlerde birincil korunma için aspirin kullanımına karşı tavsiyede bulunur (11). Mevcut verilerle, KVH için diğer birincil önleme stratejilerine odaklanmak ve aspirin kullanımını, özellikle yaşlılarda, KVH ve kanama riskine göre bireylere göre uyarlamak makul olabilir. Yaşlılarda, önceki GI kanama öyküsü, karaciğer veya böbrek hastalığı, düşme riski, kırılabilirlik ve NSAID'ler ve antikoagülanların eşzamanlı kullanımı dahil olmak üzere birçok faktör kanama riskini belirleyebilir. Ayrıca, meta-analizin sonuçlarına dayanarak, aspirinin gerekli görüldüğü durumlarda yalnızca düşük doz aspirin kullanılması ihtiyatlıdır (12). Gastrointestinal kanama riskini azaltmak için enterik kaplı aspirin kullanımı ve eşzamanlı proton pompası inhibitörleri kullanımı da düşünülebilir.

## Yaşlılarda Sekonder Korunmada Aspirinin Rolü

Miyokard enfarktüsü ve felçte azalma ile bağlantılı faydaların majör kanama riskinden ağır basması muhtemel olduğundan, tüm popülasyonlarda ikincil korunma için aspirin kullanımı geniş çapta kabul görmüştür.

## Aspirin ve Kanser İlişkisi

Aspirin ile ilgili bir başka tartışma alanı, kanserin, özellikle de kolorektal kanserin azaltılmasında faydası olup olmadığıdır. Önceki çalışmalar kanser insidansında ve kansere bağlı ölümlerde olası bir azalmayı önerirken, son zamanlardaki çalışmalar bu bilgiyi doğrulamakta başarısız oldu (12, 13, 14). Daha da önemlisi, güncel çalışmalar, kanser riski üzerindeki etkisini değerlendirmek için yeterli olmayabilecek nispeten kısa bir takip süresi boyunca aspirinin etkisini incelemiştir. Önceki raporlar, aspirinin kolorektal kanseri azaltmadaki potansiyel faydasının, aspirin tedavisine başlandıktan 10 yıl sonrasına kadar belirgin olmayabileceğini öne sürüyordu. Bu, aspirinin bu tür potansiyel faydasını deneyimlemek için yeterli yaşam beklentisine sahip olmayan yaşlılarda dikkate alınması gereken önemli bir noktadır.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Sonuç

Özetle, özellikle yaşlı popülasyonda, KVH ve kanserin birincil önlenmesi için aspirin kullanımı tartışmalıdır. Kişinin yaşam süresi ve işleyişi içinde hem yarar olasılığını hem de zararı göz önünde bulundurmamak önemlidir. Birincil korunmada aspirinden büyük olasılıkla yararlanan yaşlı insanlar, korunmuş fonksiyonel becerilere, düşük komorbiditeye, düşük kanama riskine ve uzun bir yaşam beklentisine sahip daha yüksek kardiyovasküler risk altındaki kişilerdir.

## KAYNAKLAR

1. JA Mitchell, P Akarasereenont, C Thiemermann, RJ Flower, JR Vane. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90 (1993), pp. 11693-11697
2. J Vane, R Botting. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res*, 110 (2003), pp. 255-258
3. BM Peskar. Role of cyclooxygenase isoforms in gastric mucosal defence. *J Physiol Paris*, 95 (2001), pp. 3-9
4. JB Smith, H Araki, AM Lefer. Thromboxane A2, prostacyclin and aspirin: effects on vascular tone and platelet aggregation. *Circulation*, 62 (1980), pp. V19-V25
5. AS Kalgutkar, KR Kozak, BC Crews, GP Hochgesang, LJ Marnett Covalent modification of cyclooxygenase-2 (COX-2) by 2-acetoxyphenyl alkyl sulfides, a new class of selective COX-2 inactivators *J Med Chem*, 41 (1998), pp. 4800-4818
6. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1509-18
7. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60.
8. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, Reid CM, Kirpach B, Wolfe R, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1499-508.
9. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. . Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28. 10.1056/NEJMoa1803955
10. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. . Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1499-508. 10.1056/NEJMoa1800722
11. Arnett DK, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 2019:S0735-1097(19)33876-8.
12. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, Megaly M, Potluri R, Saleh M, Kon DLC, Roberts DH, Bhatt DL, Aronow HD, Abbott JD, Mehta JL. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 18; 73(23):2915-2929.
13. Bowman L, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018; 379:1529-39. 10.1056/NEJMoa1804988
14. Gaziano JM, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 392:1036-46. 10.1016/S0140-6736(18)31924-X

# KONUŞMA METİNLERİ

## KLADRİBİN KİME? NE ZAMAN? NASIL?

### İPEK GÜNGÖR DOĞAN

SBÜ ŞEHİT. PROF. DR. İLHAN VARANK SANCAKTEPE EAH, NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**Giriş:** Kladribin, yüksek hastalık aktivitesi gösteren Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS) tedavisinde onay almış lenfositler üzerine sitotoksik etkide bulunan sentetik bir pürin nükleozid analogudur. Hastanın ağırlığına göre doz hesaplaması yapılması, pozolojisi ve de oral tablet olması kullanım kolaylıkları arasında gösterilebilir. Öte yandan, özellikle zona zostere yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca hepatit ve tüberküloz açısından hastaların ayrıntılı incelenmesi ve yatkınlık durumunda hastaların tedavi edilmesi veya profilaksi alması gerekmektedir. Ayrıca varisella zoster virüs açısından bağışıklığı olmayanların mutlaka aşılınmaları önerilir.

Bu sözel sunumda, ülkemizde henüz bir senelik bir tedavi olan Kladribin tedavisinin kliniğimizde hangi hastalara uygulandığı ile ilgili veriler ve kısa dönem sonuçlar tartışılacaktır.

**Yöntem:** 1 Temmuz 2020 – 1 Eylül 2021 tarihleri arasında Kladribin tedavisi başlanan hastalar; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyleri, hastalık yılı, Kladribin tedavisine geçiş sebebi, daha önce kullandıkları MS tedavileri, tedavi başlangıcındaki EDSS'leri açısından incelendi. Tüberküloz, hepatit ve varisella zoster taramaları değerlendirildi ve kısa dönem sonuçlar analiz edildi.

**Sonuçlar:** 1 Temmuz 2020 – 1 Eylül 2021 tarihleri arasında MS polikliniğimizde RRMS tanılı 20 hastaya Kladribin tedavisi başlandı. Hastalarımızın kadın/erkek oranı 16/4'tü. Yaş ortalaması 30,95 yıl (22-42), ortalama hastalık ayı 41,2 ay (9-141) olarak hesaplandı. Hastalarımız %95 lise ve üstü eğitim düzeyine sahipti. Kladribin tedavisine en sık 3 geçiş sebebi; %35 atak sıklığında artış, %29 gebelik isteği, %26 radyolojik aktivite idi. Hastalarımızın Kladribin öncesi kullandıkları tedaviler; %30 fingolimod, %25 glatiramer asetat, %10 teriflunomid tedavileri idi. Hastaların sadece %10'u naif hasta idi. Hastaların ortalama EDSS'leri 2,4 (1-5) idi. Tüberküloz taraması için %66 (13) hastaya PPD, %30 (6) hastaya quantiferon ve %6 (1) hastaya T-Spot testi yapıldı ve 2 hastaya İzoniazid profilaksisi başlandı. Hepatit profilaksisi başlanan hastamız olmadı. Bir hastamız Kladribin birinci sene tedavisi sonrası 4.ayda gebe kaldı. Bir hastamız da Kladribin 1. sene 1.hafta tedavisi sonrasında serebellar atak geçirdi. Son olarak 1 hastamızda da 1. sene tedavisi sonrası 6. ayda radyolojik aktivite görüldü.

**Sonuç:** Kliniğimizin Kladribin başlama kriterlerini incelediğimizde, genellikle yaşı ve hastalık yılı genç, EDSS'si düşük kadın hastaların tercih edildiğini görmekteyiz. Yüksek hastalık aktivitesi ve gebelik isteğinin bu seçimde belirleyici olduğunu söyleyebiliriz.



# KONUŞMA METİNLERİ

## LYME HASTALIĞI TEDAVİSİ

### KAMURAN TÜRKER

SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI BÖLÜMÜ, İSTANBUL

Lyme hastalığı kuzey yarım kürede en sık rastlanılan vektör ilişkili hastalıktır. Tüm Lyme hastasının kesin sayısını bilmek mümkün değildir. Amerika'da yıllık 30 000 olgu bildirilmekte ve ancak bu sayının 300 000 civarında olduğu tahmin edilmekte iken. Bu sayıların benzeri 200 000 binlik bir oran ile Avrupa ülkelerinde olduğu tahmin edilmekteydi<sup>1-2</sup>. Son yıllarda sigorta şirketlerinin kayıtlarına göre sadece Lyme hastalığı tanısı ve tedavisi amaçlı 476 000 Amerikalının sağlık kuruluşlarına başvurduğu bildirilmektedir<sup>3-4</sup>.

Esas olarak Lyme **eritema migrans** olarak adlandırılan tipik döküntülerle seyreden, sistemik hale gelebilen, kronikleşebilen, dermatolojik, romatolojik, nörolojik ve kardiyak ağır komplikasyonları olan zoonotik bir hastalıktır<sup>5</sup>.

Bu hastalığa ixodes cinsi kenelerin bulaştırılması ile Borrelia cinsi spiroket türü bakteriler neden olur. Yaklaşık 20 türü bulunmaktadır. Borrelia burgdorferi sensu lato kompleks(geniş olarak): **B.burgdorferi**, **B.mayonii**, **B.garini**, **B.afzelii**, **B.spelmanii**, **B.bavariensis** vb. Genel olarak 3 tür insan hastalıklarına neden olur; Borrelia burgdorferi sensu kriptokompleks(dar olarak): **B.burgdorferi** Amerika'da, **B.garini** ve **B.afzelii** ise Avrupa'da daha sık görülür<sup>5</sup>.

Etken 0,2-20 µm boyutlarında, hareketli, mikroaerofilik, 3-10 adet helikal dalgası Gram negatif bir spiroketdir ve Osp yüzey proteinleri ifade eder<sup>5</sup>.

Bulaşma, kemirgenler ve memelilerin konakçısı olduğu enfekte İxodes cinsi kenelerin yetişkin veya olgunlaşmamış formlarının insanı ısırması sonucu meydana gelir<sup>5</sup>. İxodes ricinus kompleks olarak adlandırılan 14 yakın tür vardır. İnsan enfeksiyonlarının çoğu olgunlaşmamış keneler tarafından ısırılmayla meydana gelir. Bunun nedeni, olgunlaşmamış kenelerin 2 mm'den daha küçük olmaları nedeniyle tespit edilmelerinin güç olmasıdır. Bunlar genelde ilkbahar ve yaz aylarında daha aktiftirler ve dolayısı ile enfeksiyonlar bu dönemlerde en çok görülür. Yetişkin keneler ise vücuda tutunduğunda daha kolay tespit edildiğinden hastalığı bulaştırmadan çıkarılma imkânı daha fazladır. Yetişkin keneler daha çok kış aylarında aktiftir<sup>5,7</sup>.

Keneler, insan vücudunun herhangi bir yerini tutulabilirler de en çok kasık, koltukaltı ve kafa derisi gibi zor görülen ve kanlanmanın yoğun olduğu bölgelerde bulunurlar.

*Borrelia burgdorferi*'nin neden olduğu Lyme hastalığı ismini Connecticut yakınlarında bulunan Old Lyme kasabasından alır. 1970'lerin ortalarında keşfedilmiştir. Kendisine "Büyük taklitçi" denmektedir; yaklaşık 350 birbirinden farklı semptomları gösterebilir<sup>6</sup>. Bu yüzden dolayı tanı koymak ve dolayısı ile tedavisi hayli güçtür.

Lyme hastalığının ilk dönem lezyonu özellikle endemik bölgelerde Eritema Kronikum Migrans (EKM ya da EM) olarak adlandırılan "boğa gözü" görünümünde, ortası soluk etrafa doğru genişleyen bir halka şeklinde kırmızı bir döküntüdür. Bu görünüm kene hikayesi ile birlikte patognomoniktir; ancak her Lyme hastasında görülmez ve diğer tip cilt reaksiyonları ile karışır<sup>6</sup>. Bazen, merkezi solukluğun olmadığı eritemli, kırmızı bir plak olarak karşımıza çıkabilir. Bu döküntü enfekte kişilerin % 70'inde görülür klasik öküç gözü görünümü ise %30 olguda vardır ve kene ısırığının olduğu yerde 3-30 gün içinde (ortalama 7 günde) başlar<sup>7</sup>. Hastaların % 20'sinde, değişik büyüklükte ve şekilde çok sayıda lezyon oluşabilir. Bu lezyonlar birden çok kene ısırığına ait değildir. Tedavi edilmezse, lezyonlar büyüyebilir ve 3-4 hafta sürebilir. EM lezyonları genellikle 1 ay içinde kaybolur. Tedavi başlanırsa 2-3 gün içinde geriler<sup>5-7</sup>.

**Erken lokalize hastalıkta:** Kene en az 24-48 saat yapışık kalmalıdır. Kene temasından sonra 1-4 hafta içinde EM

# KONUŞMA METİNLERİ

gelişir (3-32 gün). Lezyon tedavisiz 3-4 hafta içinde kaybolur. Hastaların %50'sinde grip benzeri hastalık (ateş ve terleme, yorgunluk, baş ağrısı, myalji/artralji, LAP) görülür.

Hasta bu aşamada tedavi edilmezse haftalar içerisinde enfeksiyon vücudun diğer bölgelerine yayılabilir ve aşağıdaki belirtiler oluşur:

**Erken yaygın hastalık:** Tedavisiz hastalarda haftalar/aylar içinde gelişir. Semptomlar tutulan sistemlerle ilgilidir. Deri, iskelet sistemi, kardiyovasküler ve nörolojik tutulum olabilir. Vücudun diğer bölgelerinde ek EM lezyonları, tek ya da iki yanlı yüz felci (yüzün birinde veya her iki tarafta kas tonusu kaybı), menenjit (beyin zarı iltihabı nedeniyle şiddetli baş ağrısı ve ense sertliği ve baş dönmesi), büyük eklemlerde (diz gibi) ağrı ve şişme, uykuyu bozacak ölçüde ağrı, kardiyak tutulum gelişebilir.

**Nörolojik tutulum:** Tedavisiz hastaların %15-20'sinde görülür. Tek ya da iki taraflı 'Bell's palsy' 7. sinir felci, Lyme menenjiti (Baş ağrısı, ense sertliği, BOS'ta lenfositik pleositoz, hafif artmış protein ve normal glukoz düzeyi) şeklinde olabilir.

**Kardiyovasküler sistem bulguları:** Hastaların %5-10 kadarında görülür. EM'i takiben birkaç hafta ile birkaç ay içinde gelişir. Primer bulgu AV bloktur (%80-90). Lyme karditinin tanısal üçlüsü: 1-Tıbbi öykü (eritema migrans, kene ısırığı), 2-EKG'de AV blok, 3- Pozitif Borrelia serolojisi. Birkaç hafta içinde spontan olarak düzelir. Nadiren miyokardit ve konjestif kalp yetmezliği gelişebilir ve antimikrobiyal tedaviye iyi cevap verir.

**Kemik-eklem tutulumu:** Artrit ani ataklar şeklindedir. Her atak haftalar içinde gerileyerek kaybolur. Belirtisiz bir dönemden sonra aynı eklemden tekrar başlar. Artrit atakları, süresi ve şiddeti gittikçe azalarak zamanla kaybolur. Artrit gerilediğinde eklem disfonksiyonu oluşmaz. Düzelmeyen ve kronikleşen artrit varlığında, kalıcı eklem hasarı ve kartilaj erozyonu gelişebilmektedir. Hastaların %10'unda eklemden şişlik bir yıldan fazla bir süre devam etmektedir.

**Geç ya da kronik hastalarda nörolojik bulgular :** Ağrı, hissizlik, hafıza ve düşünme bozuklukları, Lyme ensefalopatisi (kognitif ve hafıza bozuklukları ile karakterize sendrom ABD de raporlanmıştır), Kronik ensefalomyelit (Avrupa'da *B. garinii* ile enfekte olan hastalarda bildirilmiştir), Spastik paraparezi ve kraniyal nöropati, periferik nöropati, kronik aksonal polinöropati (Spinal radiküler ağrı ve distal parestezi ile karakterizedir)

Bu belirtilerin birçoğu tedavi olmadan da haftalar veya aylar içerisinde ortadan kalkmaktadır. Ancak tedavi edilmiş kişilerde aylar ve yıllar içerisinde ilave komplikasyonlar gelişebilir. Hastaların yaklaşık % 60'ında aralıklarla gelişen şiddetli eklem ağrısı ve şişmesi ile seyreden eklem iltihabı görülebilir. Özellikle diz eklemi olmak üzere daha çok büyük eklemler etkilenir. Hastaların % 5'i kadarında kronik merkezi sinir sistemi şikayetleri gelişir.

Genellikle monoartiküler, bazen asimetrik oligoartiküler artrit şeklinde görülür. Atak sırasında en fazla 3 eklem tutulur. Başta diz olmak üzere büyük eklemler etkilenir. Eklemden şişlik oluşur. İlk ataklarda küçük eklemler ve tendon, bursa gibi periartiküler bölgeler de etkilenir. Gezici eklem, kas ve tendon ağrıları olur. Enfeksiyöz artrit formlarının tersine daha az ağrılıdır, ateş ve diğer sistemik bulgular nadiren eşlik eder. Geç ya da kronik hastalarda kemik-eklem bulguları, uzun süreli antibiyotik tedavisine rağmen artrit düzelmediğinde "**antibiyotik tedavisine dirençli Lyme artriti**" düşünülmelidir. Antibiyotik tedavisine rağmen sinovitin sebat etmesi devam eden bir infeksiyona bağlı değildir. Sinoviyal sıvıda bakteri saptanamaz. Bu tablo, infeksiyonun indüklediği otoimmün yanıt sonucu gelişmektedir. Aylar veya yıllarca sürebilen bu tabloda hastalar antiinflamatuvar tedaviden yarar görmektedir.

**Geç ya da kronik hastalarda dermatolojik bulgular: Acrodermatitis chronica atrophicans(AKA).** AKA, primer infeksiyonu takiben yıllar içinde ortaya çıkan bir deri bulgusudur. *B. afzelii* ile oluşan infeksiyonda ortaya çıkar. Tipik olarak el ve ayak sırtı üzerine yerleşen bir lezyondur. Ödem ve hafif kırmızı-mavimsi renk değişikliği şeklinde başlar. Yıllar içinde genişleyen lezyonun çevresindeki ödem geriler ve atrofi gelişir. El bileği ve patella üzerinde fibröz endürasyon ve nodül gelişebilir. Diğer nadir görülen deri bulguları, morfea benzeri sklerotik lezyonlardır.

# KONUŞMA METİNLERİ

Hastaların yaklaşık % 10-20'sinde antibiyotik ile tedavisine rağmen aylar ve yıllarca süren tekrarlayıcı belirtiler görülebilir. Bunlar: kas ve eklem ağrıları, uyku bozuklukları, yorgunluk gibi belirtilerdir. Bu belirtilerin sebebi tam olarak bilinmemektedir. Buna "**Tedavi Sonrası Lyme hastalığı sendromu**" denir.

Lyme hastalığında çarpıcı şekilde dikkat çeken bir durum fasial paralizidir. Ancak endemik bölgelerde dahi fasial paralizilerin 3/4'ü Lyme dan farklı nedenlerle meydana gelir<sup>6</sup>.

Nerdeyse genel nüfusun %30'luk kısmını oluşturan 100 milyon Amerikalı kronik yorgunluk, ağrı, anksiyete, depresyon ve günlük yaşam kalitesinin düşmesi nedeniyle devamlı bir hekimden değerine baş vuruyorlar ve daha önce bir kısmı Lyme hastalığı tedavisi almış oldukları için kendilerini "**Kronik Lyme Hastası**" olarak kabul ediyorlar<sup>6</sup>.

CDC iki titreli testi tanı koymak için önermektedir<sup>6</sup>.

Borrelia'nın replikasyonu her 12 saate bir olmaktadır yani çok yavaştır<sup>6</sup>. Bu nedenle hastalığın erken dönemlerinde antikor üretimi az olduğu için serolojik testlerin duyarlılığı düşük olabilmektedir.

## Tanı

Tanı öncelikle klinik bulgulara dayanır. Laboratuvar tanısı Spesifik tanı araçları, Kültür, hayvan deneyleri, serolojik yöntemler ve genomik yöntemleri kapsar. Nonspesifik laboratuvar bulguları ise: Sedimantasyon, ALT, AST, üre ve kreatinin artışı vb dir.

Klinik bulgular bölgeler arasında farklıdır. ABD'de *B. burgdorferi sensu stricto* sıklıkla artrite neden olur. Avrupa *B. afzelii* sıklıkla Kronik Atrofik Akrodermatite neden olur. *B. garinii* sıklıkla nörolojik bulgulara neden olur.

Serolojik testlerde Sensitivite ve spesifite sırasıyla Erken dönem hastalıkta % 59 ve %93; Geç dönem hastalıkta % 95 ve % 81'dir.

(Erken ve geç hastalık) Seroloji+Western blot birlikte kullanıldığında oranlar %50-75 ve %99-100'lere çıkar<sup>5</sup>.

## Tedavi

Tedavide hikaye çok önemlidir. Hikaye ile erkenden tedavi başlanması ileride oluşabilecek konik hastalık riskleri bertaraf ettirmektedir. Ancak tabii ki en iyi tedavi yöntemi hastalığa hiç yakalanmamaktır.

**Evre I'de** : Tetrasiklin türevleri, sefuroksim aksetil, amoksisilin, seftriakson ve penisilinler ve azitromisin kullanılır.

**Evre II ve III'de** : Seftriakson, sefotaksim, penisilin G, doksisisiklin ve amoksisilin önerilir.

Tedavi süresi : Evre I ve II'de en az 14 gün, Evre III'de 21 gün önerilir bu süreler 28 güne uzayabilir. Erken tedavi sekel bırakmadan iyileşme sağlar. Evre 3'de tam şifa sağlanamayabilir. Bazen Evre 3'de Ig miktarı düşmeyebilir. Erken yaygın enfeksiyonlu hastaların yaklaşık %15'inde tedavinin ilk 24 saatinde **Jarisch-Herxheimer** benzeri reaksiyon gelişir. *B. burgdorferi* in vitro tetrasiklin, penisilin, eritromisin ve üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlıdır. Rifampin, siprofloksasin, birinci kuşak sefalosporinler ve aminoglikozid antibiyotiklere dirençlidir. Doksisisiklin tedavisinin avantajı, muhtemel koinfeksiyon şüphesinde Lyme hastalığı kadar **human ehrlichiosis** üzerine de etkili olmasıdır<sup>5,8,9</sup>.

Tedavi sonrası Lyme hastalığı sendromu : Antibiyotik tedavisinden sonra Lyme hastalarının % 10- 20'sinde uzun süre devam eden baş ağrısı, yorgunluk, tükenmişlik hissi, eklem ve kas ağrıları, bilişsel kusurlar ve uyku bozukluğu gibi nonspesifik semptomlar görülebilir. Bu semptomların nedeni bilinmiyor, ancak bu semptomların *B. burgdorferi* ile devam eden enfeksiyon nedeniyle olduğuna dair bir kanıt da mevcut değildir. Bu tablo "**Post-treatment Lyme Disease Syndrome**" olarak tanımlanmaktadır. Bu olguların çoğunda semptomlar altı ay-bir yıl içinde gerileyerek kaybolmaktadır<sup>7</sup>.

Lyme hastalığını geçiren ve erken tedavi gören hastalar başlangıçta oluşan antikorlar koruyucu olmadığı için yeniden infekte olabilir. Artrit gibi Lyme hastalığının geç evre belirtilerini gösteren hastalar, çoklu antijenlere karşı geniş antikor tepkilerine sahiptir ve yeniden infekte olma ihtimalleri azdır.

# KONUŞMA METİNLERİ

Yeni ortaya çıkan EM yeni hastalık atağını en iyi tanımlayan bulgudur. EM olmadan diğer semptomlar yeni atak anlamına gelmez, PTLDS semptomları veya başka hastalıklar olabilir. IgM pozitif bulunursa, eski infeksiyondur çünkü tedaviden sonra uzun süre devam eder. Yüksek seviyelerde IgG pozitifliği, özellikle daha fazla bant saptanıyorsa yeni infeksiyon atağı tanısını destekler. Uzun süren semptomları olan, fiziksel bulguları olmayan ve sadece IgM pozitif olan hastaların, yeni bir Lyme hastalığından çok PTLDS olma olasılığı daha yüksektir<sup>8</sup>.

## Prognoz

Prognoz, hastalığın tedavi edildiği evre ile ilişkilidir. Erken antibiyotik tedavisi EM'nin kaybolmasını hızlandırır ve hastalığın daha sonraki bulgularının (menenjit, artrit) gelişmesini önler. İnfeksiyonun eradikasyonunu gösteren bir biyolojik belirteç yoktur. Seroloji; tedavinin başarısını gösteren bir test olarak işlev görmemektedir<sup>5</sup>.

## Proflaksi

Kene maruziyeti olduğunda Lyme hastalığını önlemek için CDC tavsiyesi: Yetişkin hastalar için şu koşulların tümünün mevcut olması halinde tek doz 200 mgr doksisiklin verilmesidir. Kene maruziyeti 36 saat olmalı, I. scapularis olarak tanımlanmalı, kene çıkarıldıktan sonraki 72 saat içinde antibiyotik başlanmalı, kişinin doksisiklin tedavisine alerjisi ya da kontrendikasyonu olmamalıdır<sup>5</sup>.

## Aşı

VLA15 Valenza isimli Borrelia'nın en çok görülen altı tipine etkili multivalan protein bir aşısı olmasına rağmen henüz kullanımda değildir faz 2 ve faz 3 çalışmaları yapılmakta piyasaya çıkarılmayı beklemektedir<sup>10</sup>.

## Korunma

Kene bulunabilecek alanlarda çalışanlar ya da aktivite yapanlar özellikle risk altında olduklarından, kenelerin görünmesini kolaylaştıracak açık renk giysiler, uzun kollu gömlekler ve pantolon giymeleri, böcek kovucuların (repellentlerin) kullanılması, dışarıdan gelince vücutta kene aranması ve kene görülürse gecikmeden uygun şekilde çıkarılması çok önemlidir.

Risk faktörleri : Coğrafi riskli alanlar belirlenmiştir, mesleki riskler vardır, aktivite, dağcılık, kampçılık, avcılık, balıkçılık riski artırmaktadır. Şehir dışı yaşam alanları artışı, çalılık ve orman arazilerinde bulunma benzer şekilde riski artırır. Ancak biçilmiş çimler üzerinde kene yerleşme ihtimali düşüktür.

## Bildirim

Bildirimi zorunludur **C grubu** hastalık

## Alternatif Tedavi Yöntemleri:

Lyme hastalığının çoğunlukla antibiyotik kombinasyonu ile kullanılan bitkisel karışımlardan oksijen tedavilerine, saunadan akupunktura, elektromanyetik enerji tedavilerinden kök hücre tedavilerine kadar bir çok tedavi protokolü bulunmaktadır<sup>11</sup>.

## Kaynaklar:

1. Hinckley AF, Connally NP, Meek JI, et al. Lyme disease testing by large commercial laboratories in the United Statesexternal icon. *Clin Infect Dis*. 2014 Sep 1;59(5):676-81.
2. Nelson CA, Saha S, Kugeler KJ, et al. Incidence of clinician-diagnosed Lyme disease, United States, 2005–2010. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(9):1625-1631.
3. Schwartz AM, Kugeler KJ, Nelson CA, et al. Evaluation of commercial insurance claims as an annual data source for Lyme disease diagnoses. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(2).
4. Kugeler KJ, Schwartz AM, Delorey M, et al. Estimating the frequency of Lyme disease diagnoses —United States, 2010–2018. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(2).
5. Steere AC. 241 -Lyme Disease (Lyme Borreliosis) Due to *Borrelia burgdorferi*. John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser (Ninth edition). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. (2911-2922-e2) Philadelphia : Elsevier ISBN-978-0-323-48255-4.

# KONUŞMA METİNLERİ

6. Baker PJ. Is it possible to make a correct diagnosis of Lyme Disease on symptoms alone? Review of key issues and public health implications. The American Journal of Medicine (2019) 132:1148-1152.
7. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006;43(9):1089.
8. Steere AC, Strl F, Wormser GP, et al. Lyme borreliosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16090
9. <https://www.cdc.gov/lyme/treatment/index.html> Page last reviewed: August 23, 2021
10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04801420?cond=lyme&draw=2&rank=10>
11. <https://www.lymedisease.org/mylymedata-alternative-lyme-disease-treatment/> 01/06/2019

# KONUŞMA METİNLERİ

## YAŞLILARDA ANTİKOAGÜLAN KULLANIMI

### KÜRŞAT AKBUĞA

ANKARA UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DR. RIDVAN EGE SAĞLIK ARAŞTIRMA UYGULAMA MERKEZİ

Atriyal fibrilasyon en sık görülen kardiyak aritmidir ve sıklığı yaşla birlikte artar; <49 yaş yetişkinlerde yaklaşık %0,1-0,16'dan 80 yaş üstü yaşlılarda %9-17'ye kadar değişir (1, 2). Atriyal fibrilasyon, inme riskinde beş kat artış da dahil olmak üzere önemli mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (3, 4).

İnme insidansı yaşla birlikte arttığı bilinmektedir ; yaygın olarak kullanılan CHA2DS2-VASc skorunda yaş tromboembolizm için önemli bir risk faktörü olarak yer almaktadır (65-74 yaş arası 1 puan, ≥75 yaş 2 puan katkı sağlar) (5). Aynı zamanda ileri yaş da kanama için bir risk faktörüdür. Yaşlı hastalar (≥75 yaş olarak tanımlanır) yüksek düşme riski altındadır ve genellikle düşük vücut kitle indeksine, değişen vücut kas ve yağ dokusu kompozisyonuna ve yaşa bağlı böbrek fonksiyonunda düşüşe sahiptir. Bu nedenle, bu popülasyonda antitrombotik stratejilerin risklerini ve faydalarını dengelemek çok önemlidir,

Oral antikoagülasyon, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda kardiyembolik inme riskini azaltmak için tedavinin temel taşı temsil eder (öneri sınıfı I, kanıt düzeyi A) (8). Hart ve arkadaşları tarafından yapılan büyük bir meta-analiz (9) iyi yönetilen varfarinin, plaseboya veya tedavi uygulanmamasına kıyasla iskemik inme riskinde %64 nispi azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Öte yandan, antiplatelet tedavi, anlamlı olmayan %19 rölatif risk azalması ile ilişkili olduğundan, atriyal fibrilasyonda kardiyembolik inmenin önlenmesi için önerilmemektedir (tavsiye sınıfı III) (8).

#### Vitamin K Antagonistleri (VKA)

VKA'ya yanıt genetik olan ve olmayan faktörler tarafından belirlenir ve VKA ilaçların etkileri kişiden kişiye değişir.

- Komorbid durumlar (Düşük vücut ağırlığı, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı, ciddi renal yetmezlik)
- Birlikte alınan ilaçlar
- Yaş

Örnek: 30 yaşında ortalama gerekli varfarin dozu 6 mg iken 70 yaşında bu doz 4mg'a daha yaşlı hastalarda 3 mg'a düşmektedir.

Ayrıca ateş, diyare ve uzamış açlık gibi akut hastalık durumlarında da gerekli doz düşmektedir.

Amiodarone, azole grubu antibiyotikler, antifungal ilaçlar, makrolidler, kinolonlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, selektif COX-2 inhibitörleri, omeprazol ve lipid düşürücü ajanlar VKA ilaçların etkisini arttırmaktadır. Kan akımındaki azalma nedeniyle karaciğerdeki ilaç metabolizması etkilenmektedir. Ayrıca artan yaşla birlikte total vücut suyu ve kas kütlesi azalmakta yağ miktarı ise artmaktadır.

#### Yaşlılarda VKA'nın optimizasyonu

Tedavinin başlangıç dönemi kanama riskinin en fazla olduğu dönemdir. Yaşlı hastalar için ilk 3 gün için 4 mg olan düşük varfarin dozu ile başlangıç önerilmektedir. Bu algoritmada INR tedavinin 3. ve 6. günü kontrol edilmektedir. Varfarin tedavisi ile uygun INR aralığına ulaşmak için gerekli gün sayısı ortalama 6 olarak gösterilmiştir. Aşağıdaki tablo 1'de geriatrik hastalarda 3. ve 6. gün ölçülen INR seviyelerine göre varfarin başlanması özetlenmiştir (10,11).

Uzun dönem tedavide tedavinin endikasyon ve güvenliği her hasta için tek tek yeniden gözden geçirilmelidir. Düşme riski yüksek olan hastalarda intrakraniyal kanama (İKK) riski de yüksektir. Ancak yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki AF'ı olan ve VKA kullanan hastalarda

# KONUŞMA METİNLERİ

düşme riski çoğunlukla abartılmakta ve hastalar gereksiz yere tedavisiz bırakılmaktadır.

Uzun süreli VKA tedavisinde bir diğer önemli nokta da fazla antikoagülasyon yapılmasıdır. INR değeri >4 olduğu zaman kanama riski belirgin olarak artmaktadır. INR >4 iken İKK ve subdural hematom riskinde lineer bir artış olmaktadır. Bir çalışmada 80-89 yaşındaki hastaların %25,6'sında INR >5 olarak bulunmuştur. Altmış yaş altı 333 hastada ise %15' den az saptanmıştır (12).

**Tablo 1: 3. ve 6. Günlerde ölçülen INR'ye dayalı varfarin geriatrik dozlama algoritması**

Gün	INR	Dozlama
1. gün	Ölçme	4 mg
2. gün	Ölçme	4 mg
3. gün	Ölçme	4 mg
4. gün	< 1.3 1.3 – 1.5 1.5 -1.7 1.7-1.9 1.9 – 2.5 >2.5	5 mg 4 mg 3 mg 2 mg 1 mg Günlük INR ölçümü, <2.5 olana kadar doz atla, <2.5 olunca 1mg başla
6 ± 1 . gün	<1.6 → 1.6 - 2.5. → 2.5 – 3.5 ise Eğer doz > 2mg → Eğer Doz = 1 mg → >3.5. →	Günlük dozu 1 mg artır Devam  Günlük dozu 1 mg düşür Devam Varfarini durdur ve INR <3 olana kadar günlük ölçüm yap. En düşük dozdan tekrar başla

Eğer hastanın diğer ilaçlarında doz değişikliği yapılacaksa ya da VKA ile etkileşen yeni bir ilaç başlanacaksa kanama komplikasyonlarını azaltmak için daha sık INR takibi yapılmalıdır.

80 yaş üzeri hastalarda INR takiplerinin gerekli aralığa getirilmesinde bazı öneriler geliştirilmiştir.

- Boş ilaç paketlerinin kontrol edilmesi
- Ev ziyaretlerinin yapılması
- Kontrollerde tekrarlayan hasta eğitimleri
- Hasta yakınları tarafından ilaç alımının gözlenmesi önemli noktalardır.

Kendi kendini monitörizasyon ve tedavi yönetimi 65 yaş üzeri hastalarda TTR(terapötik aralıkta geçen süre-en az %60-70) değerini gerekli aralığa getirmekte çok etkili bulunmuştur.

80 yaş üzeri 323 hastanın alındığı bir çalışmada sosyoekonomik ve kognitif fonksiyonlardan bağımsız olarak hasta eğitiminin antikoagülasyon verimini arttırdığı gösterilmiştir (13).

## **Direkt Etkili Oral Antikoagülanlar (DOAK'lar)**

2010 yılından bu yana, dört DOAK'nin sırasıyla onay almalarıyla, dabigatran, rivaroxaban, apixaban ve edoxaban, kardiyembolik inmenin önlenmesi için varfarin kullanımına bir alternatif sağladı

Faz III randomize klinik çalışmalar, DOAK'lerin daha düşük intrakraniyal kanama oranları ile en azından eşit etkinlik varfarin ile karşılaştırıldığında en azından eşit etkinlikte olduğunu gösterdi. Ayrıca apixaban ve edoxabanın varfarin ile karşılaştırıldığında genel popülasyonunda majör kanama olaylarını azalttığı saptandı (14). Tüm bu verilere rağmen yaşlı popülasyonda varfarine alternatif olarak kullanılabilen bu ajanların optimal olmayan dozlarda verildiği bilinmektedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

RELY çalışmasında >75 yaş hasta grubunda düşük dabigatran dozunun (2x110 mg) varfarinle benzer majör kanama oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir fakat yüksek dozda (2x150 mg) majör kanama riski varfarine kıyasla daha yüksekti. Bu risk daha çok ekstrakraniyal kanamalarla ilişkiliydi, aslında intrakraniyal kanama oranları her iki dabigatran dozunda da daha düşüktü. RELY çalışmasının alt grup analizlerinde ekstra kraniyal kanama oranlarının dozla ilişkili olduğu gösterilmiştir bu nedenle >80 yaş hasta grubunda 2x110 mg kullanımı desteklenmektedir (15).

ROCKET-AF çalışmasında >75 yaş hasta grubunun daha yüksek inme/sistemik embolizm ve majör kanama riskine sahip olduğu gösterilmiştir (16). Fakat rivaroksabanın varfarine kıyasla etkinliği ve güvenliği yaşa bağlı olarak değişmemiştir. Major kanama oranlarında her iki grup benzer olmakla birlikte rivaroksaban kullanan yaşlı hastalarda gastrointestinal kanamalar varfarin grubuna göre daha sık olmuştur.

ARISTOTLE çalışmasında dahil edilen hastaların %39'u 65-54 yaş arası, %18'i 75-79 yaş arası ve %13'ü >80 yaş üstü hastalardan oluşmaktaydı. Bu çalışmada apiksaban daha az majör kanam, daha az total kanama ve daha az intrakraniyal kanama ile ilişkili bulunmuştur (17). Yaşla birlikte ölüm, inme ve majör kanama oranlarının arttığını düşünürsek; apiksabanın yaştan bağımsız olarak faydasının devam ettiği gösterilmiştir ve faydası en çok yaşlı popülasyonda ortaya konmuştur.

ENGAGE AF-TIMI çalışması bugüne kadarki en fazla sayıda yaşlı hastayı içermesi bakımından önemlidir (18). Yetmiş beş yaş üstü hasta grubunda varfarin grubuna kıyasla edoksaban grubunda inme/sistemik emboli oranları benzer olmakla birlikte, majör kanama oranları edoksaban grubunda daha düşüktü. Hem majör kanamalar hem de intrakraniyal kanamalar açısından edoksabanın varfarine kıyasla olan güvenilirliği daha sonra yapılan alt grup analizlerinde >80 ve >85 yaş hasta grubunda da devam etmiştir.

Gerçek yaşam verileri 2.5 yıllık süreç içerisinde DOAK'lar ile majör kanama oranlarının 1.27/100 kişi-yıl olarak göstermektedir (19). Kanamadaki artış yaşla birlikte azalan glomerüler filtrasyon hızıyla(GFR) ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla DOAK'lar yaşlı popülasyonda güvenli görünmektedir fakat böbrek fonksiyon testlerinin rutin takibi önemlidir. DOAK'ların incelendiği randomize çalışmaların dahil edildiği bir metaanalizde >75 yaş hasta grubunda varfarine kıyasla bu ilaçların daha fazla kanama yapmadığı gibi daha etkin oldukları gösterilmiştir (20). Fakat özellikle apiksaban ve edoksaban ekstrakraniyal kanamalar açısından varfarine üstün görünmektedir. Tüm bu alt grup analizlerini değerlendirirken hasta sayısının normal çalışma hastalarına göre daha az olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca çalışmalara alınan yaşlı hastaların gerçek yaşama göre daha az kırılabilir ve ilaç uyumlarının daha iyi olabileceği akılda tutulmalıdır.

Daha fazla gerçek yaşam verisine ihtiyaç olmakla birlikte DOAK'lar varfarine kıyasla daha etkin bir güvenlik profiline sahiptir etkinlikleri varfarinle benzerdir. Sonuç olarak geçmişte artmış kanam riski nedeniyle yaşlı hasta grubu daha az antikoagüle edilmekteydi fakat DOAK'lar bu yaş grubunda daha güvenli bir alternatif olarak göze çarpmaktadır.



# KONUŞMA METİNLERİ

**Tablo 2: DOAK'larla ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaların yaşlı hastalar için alt grup analizleri ve gerçek yaşam verisi**

Çalışma Adı	Çalışma Tipi	Hasta sayısı	Yaş Grubu	İlaç	Primer Sonlanım Noktası	Takip Süresi	Primer Sonlanım	Major kanama
RE-LY	Post-hoc	7.258	>75 yaş	Dabi 110mg/150 mg vs Varfarin	İnme/Sistemik emboli	2 yıl	D110 vs. W: HR 0.88 (0.66-1.17) D150 vs. W: HR 0.67 (0.49-0.90)	D110 4.4% yıl / D150 5.1% yıl vs. W 4.4% yıl D110 vs. W: P=0.89 D150 vs. W: P=0.07
ROCKET AF	Post-hoc	6.229	>75 yaş	Rivaroksaban 20 vs Varfarin	İnme/Sistemik emboli	2 yıl	HR 0.80 (0.63-1.02)	4.9% yıl vs. 4.4% yıl HR 1.11 (0.92-1.34)
ARISTOTLE	Post-hoc	5.678	>75 yaş	Apiksaban 5 vs Varfarin	İnme/Sistemik emboli	1.8 yıl	HR 0.71 (0.53-0.95)	3.3%yıl vs. 5.2%yıl P<0.05
ENGAGE AF	Post-hoc	8.474	>75 yaş	Edoksaban 60 vs Varfarin	İnme/Sistemik emboli	2.8 yıl	HR 0.83 (0.66-1.04)	4.0% yıl vs. 4.8% yıl P<0.05
Graham et al.	Gerçek Yaşam	39.208	75-84 yaş ve >85 yaş	Dabigatran vs Varfarin	İskemik İnme	-	-75-84 yaş: 12.7 vs. 13.7 1000 hasta/yıl; P>0.05 ->85 yaş: 16.0 vs. 23.5 1000 hasta/yıl; P>0.05 erkek için, P<0.05 kadın için	-75-84 yaş: 4.4 vs. 10.9 1000 hasta/yıl; P<0.05 ->85 yaş: 4.8 vs. 13.5 1000 hasta/yıl; P>0.05 erkek için, P<0.05 kadın için

## Kaynaklar

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, 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: 2370-5.
2. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin Epidemiol 2014; 6:213-20.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2013; 127:e6-e245.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22:983-8.
5. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro heart survey on atrial fibrillation. Chest 2010; 137: 263-72.
6. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, 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: 119-25.
7. Lee H, Kim TH, Baek YS, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, et al. The Trends of Atrial Fibrillation-Related Hospital Visit and Cost, Treatment Pattern and Mortality in Korea: 10-Year Nationwide Sample Cohort Data. Korean Circ J 2017; 47: 56-64.

# KONUŞMA METİNLERİ

8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-962.
9. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
10. Siguret V, Gouin I, Debray M, Perret-Guillaume C, Boddaert J, Mahe I, Donval V, Seux ML, Romain-Pilotaz M, Gisselbrecht M, Verny M, Pautas E. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. *Am J Med* 2005; 118: 137-42.
11. Gouin-Thibault I, Levy C, Pautas E, Cambus JP, Drouet L, Mahe I, Bal Dit Sollier C, Horellou MH, Golmard JL, Siguret V. Improving anticoagulation control in hospitalized elderly patients on warfarin. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 242-7.
12. Pautas E, Gouin-Thibault I, Debray M, Gaussem P, Siguret V. Haemorrhagic complications of vitamin k antagonists in the elderly: risk factors and management. *Drugs Aging*. 2006;23(1):13-25.
13. Sudore, R. L., & Schillinger, D. (2009). Interventions to Improve Care for Patients with Limited Health Literacy. *Journal of clinical outcomes management : JCOM*, 16(1), 20-29.
14. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955-62.
15. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart* 2017; 103: 1015-23.
16. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 130: 138-46.
17. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2004; 35: 1864-72.
18. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2016; 5:e003432.
19. Khan F, Huang H, Datta YH. Direct oral anticoagulant use and the incidence of bleeding in the very elderly with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42: 573-8.
20. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 857-64.

# KONUŞMA METİNLERİ

## SVH HASTASINDA BESLENME

### LEVENT ÖCEK

SBÜ İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Tüm dünyada en önemli mortalite ve morbiditeye neden olan nörolojik klinik durumun serebrovasküler hastalıklar (SVH) olduğu bilinmektedir. Yetersiz beslenmeye bağlı gelişen malnütrisyon ise SVH'nin her döneminde engellilik açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmektedir. SVH'de nasıl bir nütrisyonel değerlendirme yapılacağı, hangi nütrisyonel tedavinin tercih edileceği hakkında yeterli kanıtlar günümüzde henüz bulunmamaktadır. Genel yoğun bakımlarda izlenen diğer hasta gruplarında malnütrisyonu düzeltmenin prognoza olumlu etkilerinin gösterildiği çalışmalar doğrultusunda, SVH hastalarında da nütrisyonel desteğin klinik prognoza olumlu katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu konuşmamızda özellikle SVH'de malnütrisyon kavramı, nütrisyonel desteğin önemi ve hangi nütrisyonel ürünlerin kullanılabilirliği hakkında bilgilerin paylaşılması planlanmıştır.

#### 1. SVH Hastasında Malnütrisyon Riski ve İzlemi

Malnütrisyon tanısı vücut kitle indeksinin (VKİ) 18,5 altında olması; son 3 veya 6 ay içinde istemsiz %10'dan fazla kilo kaybı bulunması veya VKİ 18,5-20 arasında olanlarda son 3 veya 6 ayda %5'in üzerinde kilo kaybı olması ile konulmaktadır. Bununla birlikte malnütrisyon vücut yapısında değişikliklere sonuçlanan, fiziksel ve mental fonksiyonların bozulmasına yol açan bir durum olarak tanımlanmaktadır. SVH'lerin yaklaşık %90'ında malnütrisyon riski bulunmaktadır. Akut SVH nedeniyle hastaneye başvuran hastaların üçte birinde malnütrisyon saptanırken, bu hastaların izleminde malnütrisyon gelişme oranında artışta gözlenmektedir.

Bir çok patofizyolojik mekanizmanın SVH sonrası malnütrisyon gelişiminde rol oynadığı görülmektedir. Özellikle SVH hastaları bilinç bozukluğu, yutma problemleri, azalmış mobilizasyon, konuşma ve işitme problemleri, yorgunluk, görsel-algısal bozuklukları ve psikiyatrik nedenlerle yeme ve içme yeteneklerini kaybedebilir. Ancak bilinmelidir ki SVH'yi takip eden akut dönemde diğer kritik hastalıklarda olduğu kadar yüksek düzeyde enerji gereksinimi yoktur. Bazal enerji ihtiyacı travmatik beyin hasarı veya sepsis'teki gibi belirgin bir artış göstermez. Ancak SVH'de kan glukozu yeterince karşılanmaz ise enerji kaynağı olarak hızla kas proteinleri yıkılmaya başlar. Sonuçta hormonal değişiklikler, hareketsizlik, infiltrasyon gibi diğer faktörlerle birlikte kas yıkımı (sarkopeni) gelişmeye başlayabilir. Bununla birlikte klinik olarak oral alımı bozulmuş hastada yeterli besin alınamaması durumunda bağırsak villüslerinde yıkım artar ve sonuçta barsak duvarı geçirgenliğinde bozulma ortaya çıkabilir ve malnütrisyon gelişebilir.

SVH'de malnütrisyonun ve dehidratasyonun en önemli ve sık görülen nedeni disfajidir. Bu nedenle SVH'de olduğunca erken dönemde ve oral alımdan önce disfaji taraması yapılması kılavuzlar tarafından da önerilmektedir. Malnütrisyonlu veya malnütrisyon riski altındaki hastaları belirlemek için geliştirilen birçok tarama testi bulunmaktadır. *Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002)*, *Mini Nutrition Assessment-Short Form (MNA-SF)*, *Malnutrition Screening Tool (MST)*, *Malnutrition Universal Screening Test (MUST)*, ve *Short Nutrition Assessment Questionnaire (SNAQ)* bu testlerdir. Ayrıca beslenme durumunun değerlendirmesinde geçerliliği gösterilmiş üç test bulunmaktadır. Bunlar; Subjektif Global Değerlendirme (SGA), MNA ve nütrisyonel durumun informal değerlendirmesidir. Bu testler ile birlikte antropometrik ölçümler ve vücut kompozisyonunu gösteren laboratuvar incelemeleri SVH'de malnütrisyonun tanı ve izleminde kullanılabilir. Son yayınlanan kılavuzlarda; hastaların disfaji açısından yatak başında mutlaka değerlendirilmesi, oral beslenmede sorun yaşayanların günlük gıda ve sıvı alımları izlenmesi ve haftada bir hastaların beslenme durumlarının değerlendirilmesi önerilmektedir.

#### 2. SVH Hastasında Enteral Beslenme

SVH sonrasında oral yolla beslenemeyen her hastada, yüksek oranda malnütrisyon ve pnömoni gelişme riski nedeniyle enteral beslenme başlanması önerilmektedir. Özellikle bilinç değişikliği, kranial sinir tutulumu ve beyin sapı etkilenimi olan hastalar enteral nütrisyonu ihtiyaç duyabilir. SVH'de ortaya çıkan yutma bozukluğu birkaç

# KONUŞMA METİNLERİ

hafta içinde düzelebildiği için bu zaman zarfında enteral beslenme verilebilir. Düzenli takiplerde disfajisi düzelen hastalarda oral beslenmeye geçilebilir. Kılavuzlarda da belirtildiği gibi oral alımın mümkün olmadığı tüm SVH hastalarında kontraendikasyon olmadığı takdirde enteral nütrisyon kullanılmalıdır.

Enteral nütrisyon tedavinin bir parçası olarak kabul edilmelidir. Hastalarda malnütrisyonun akut ve kronik dönemde prognoz üzerindeki olumsuz etkileri göz önünde bulundurulduğunda protein ve kalori ihtiyacına en kısa sürede ulaşılmalıdır. Bununla birlikte düşük dozlarda bile erken enteral beslenmenin bağırsak mukoza bütünlüğünün ve bariyer fonksiyonunun sürdürülmesi üzerine etkisi mevcuttur. Bu nedenle SVH sonrasında gerekli hastalarda 72 saati geçmeden enteral beslenmeye geçilmesi gerekmektedir.

Kıvamı ayarlanmış diyetler ve kıvam artırılmış sıvılar disfajisi olan SVH hastalarında aspirasyon insidansını azaltabilir. Modifiye diyetlerin ve kıvamı artırılmış sıvıların SVH hastalarında mortalite üzerine etkisi hakkında veriler yetersizdir. Bu ürünler mutlaka yutma fonksiyonunu değerlendirilmesi sonrasında kullanılmalıdır. Ayrıca kıvamı ayarlanmış diyetler ve kıvamı artırılmış sıvılar azalmış enerji ve sıvı alımına yol açabilir. Bu durumda hem dehidratasyon hem de malnütrisyon riskini artırdığı unutulmamalıdır.

Enteral beslenmeye hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak eğer oral alamıyor ise nazogastrik veya nazoduodanal tüpler ile başlanabilir. Aspirasyon riski yüksek olan hastalarda hastalarda nazojejunal tüpte kullanılabilir. SVH'nin erken döneminde perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) ile beslenmenin sağkalım ve nörolojik yönden iyileşme üzerine bir üstünlüğü yoktur. Ancak PEG'in ventilatöre bağlı pnömونيye azaltabileceği bildirilmektedir. Genel olarak enteral beslenme ihtiyacı dört haftadan uzun süre devam eden veya edeceği öngörülebilir hastalarda PEG açılması planlanmaktadır. SVH'de standart polimerik enteral nütrisyon ürünleri tercih edilir. Yüksek kalorili ve proteinli nütrisyon ürünler kullanıldığında malnütrisyon riskinin ve motor iyileşme hızının artabileceği gösterilmiştir. Ancak mortalite üzerine belirgin etkisi gösterilememiştir.

SVH hastasında günlük enerji hesaplamasını 20-30 kcal/kg/gün formülü ile pratik bir şekilde yapabilir. Enteral beslenmeye komplikasyon riskini azaltmak için düşük infüzyon hızında (20 mL/saat) başlanır. Hasta tolere edebiliyor ise 8-12 saat ara ile infüzyon hızını (10-20 mL/saat) arttırarak hedef kaloriye ulaşılması planlanır. Hedef kalori ve protein miktarının %80'inin enteral nütrisyonu başlandıktan sonraki ilk 48-72 saat içinde sürekli infüzyon ile verilmesi hedeflenmelidir. Günlük protein ihtiyacı 1-1,5 gr/kg/gün olacak şekilde hesaplanmalıdır. Ancak yoğun bakım gereksinimi olan hastalarda protein ihtiyacı 2 gr/kg/gün'e kadar çıkılabilir. Günlük sıvı miktarı 30 mL/kg/gün olarak hesaplanır.

### 3. SVH Hastasında Total Parenteral Beslenme

Gerekli olan besin maddelerinin hastalara oral veya enteral yolla verilemediği durumlarda intravenöz yolla verilmesine total parenteral nütrisyon (TPN) denilmektedir. ESPEN klavuzunda TPN için belirgin bir öneri bildirilmemiştir. Ancak SVH hastalarında intestinal obstrüksiyon, kusma, ciddi hipotansiyon gibi enteral beslenmenin kontrendike olduğu durumlarda veya gastrik intolerans nedeniyle enteral beslenmenin yetersiz kaldığı durumlarda kısa bir dönem (48-72 saat) için tercih edilmektedir. TPN başlanması zorunlu olduğunda, hiperglisemi ve enfeksiyon başta olmak üzere tedavi ile ilişkili komplikasyonlara dikkat edilmeli ve en kısa sürede oral veya enteral tedaviye geçilmesi planlanmalıdır.

### Kaynaklar

1. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. Clin Nutr. 2018 Feb;37(1):354-396
2. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. Clin Nutr. 2019 Feb;38(1):10-47.
3. Ethem Murat Arsava, İbrahim Aydoğdu, Levent Güngör, Canan Togay Işııkay, Erdem Yaka. Nutritional Approach and Treatment in Patients with Stroke, An Expert Opinion for Turkey. Turk J Neurol. 2018; 24(3): 226-242
4. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr. 2019 Feb;38(1):48-79.

# KONUŞMA METİNLERİ

5. Ünal A, Dora B. Nöronütrisyon. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics. 2015;8(3):63-70
6. Rabadi MH, Coar PL, Lukin M, Lesser M, Blass JP. Intensive nutritional supplements can improve outcomes in stroke rehabilitation. Neurology 2008;71:1856-1861.
7. Sugrue D, Jarrell AS, Kruer R, et al. Appropriateness of peripheral parenteral nutrition use in adult patients at an academic medical center. Clin Nutr ESPEN. 2018; 23: 117-121.
8. Mehmet Akif Topçuoğlu, Ethem Murat Arsava, Esen Saka. Use of Oral Nutritional Supplements in Neurology: General Principles, Special Practices. Turk J Neurol. 2021; 27(2): 102-110
9. Corrigan ML, Escuro AA, Celestin J, Kirby DF. Nutrition in the stroke patient. Nutr Clin Pract. 2011 Jun;26(3):242-52.
10. Boullata JI, Carrera AL, Harvey L, et al; ASPEN Safe Practices for Enteral Nutrition Therapy Task Force, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN Safe Practices for Enteral Nutrition Therapy [Formula: see text]. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017 Jan;41(1):15-103.
11. Wirth R, Smoliner C, Jäger M, Warnecke T, Leischker AH, Dziewas R; DGEM Steering Committee\*. Guideline clinical nutrition in patients with stroke. Exp Transl Stroke Med. 2013 Dec 1;5(1):14.

# KONUŞMA METİNLERİ

## PALYATİF BAKIMDA MALNÜTRİSYON TEDAVİSİ

### MEHMET YÜRÜYEN

SBÜ, BAKIRKÖY DR SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ,  
PALYATİF BAKIM MERKEZİ

Klinik pratiğimizde kronik hastalıklı ve ileri evre onkolojik hastalığı olan hastalarla palyatif bakım merkezlerinde daha sık karşılaşmaktayız. Palyatif bakım sürecindeki bu hastalarda birçok klinik 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. Tersiyer bir merkezde yapılan bir çalışmada palyatif bakım hastalarının yatış sırasında ifade ettikleri en sık semptomlar sırasıyla şunlardır: oral alım bozukluğu %35, genel durum bozukluğu %19, ateş %17, iştahsızlık-kilo kaybı %15, halsizlik-yorgunluk %13, nefes darlığı %12, ağrı %11, diğer gastrointestinal şikâyetler (kabızlık, ishal, karın ağrısı-şişlik) %10, bulantı-kusma %9, bası yarası bakım %9, öksürük-balgam %5 ve uyku bozuklukları %1 iken diğer şikâyetler %14 olarak bulunmuştur (1). Hastanede yatan hastalarda malnutrisyon önemli olup tedavi edilmediği takdirde hastanın morbidite ve mortalitesini artırdığı artık bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada yatan hastalarda malnutrisyon sıklığı 65 yaş altı %14 iken 65 yaş ve üstü hastalarda %40 bulunmuştur (2). Palyatif bakım hastalarında yapılan bir çalışmada ise malnutrisyon sıklığı daha yüksek olup %58 oranında bulunmuştur (1). Palyatif bakım merkezinde yatan hastaların birçoğu ileri evre onkolojik hasta veya ileri evre kronik hastalıkları olan hastalardan oluşmaktadır. Her bir malnutrisyon olgusuna rehberler eşliğinde farklı yaklaşımlar sunulabilmektedir. Bu sunumda palyatif bakım hastasında sık karşılaşılan sorunlar içerisinde olan malnutrisyonun tedavisini vurgulamaya çalışacağız.

#### Kaynaklar

1. 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
2. Yürüyen M, Yavuzer H, Yavuzer S, Cengiz M, Demirdağ F, at al. Comparison of nutritional risk screening tools for predicting sarcopenia in hospitalized patients. Turk J Med Sci(2017) 47: 1362-1369.

# KONUŞMA METİNLERİ

## OMEGA-3: KİME? NE ZAMAN? NE KADAR?

MELTEM KOCA

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GERİATRİ B.D.

Omega-3 yağ asitleri, poliansature (çoklu doymamış) yağ asitlerinden bir grubunu oluşturmaktadır. Hayvanlar için esansiyel olan alfa-linolenic asitin (ALA) çeşitli bitkisel kaynaklardan diyetle alınması sonrasında temel olarak karaciğerde gerçekleşen bir dizi enzim reaksiyonu sonrasında dönüştüğü eikosapentaenoik asit (EPA) ve doko-saheksaenoik asit (DHA), hücre membranı fosfolipidlerinin yapıtaşlarıdır ve başta diyetle alım miktarı olmak üzere çeşitli metabolik faktörler, hücrenin çeşidi ve bulunduğu doku gibi faktörler bu yağ asitlerinin hücre zarı ve plazmadaki rölatif oranlarını ve vücuttaki etkilerini belirlemektedir (1). Deniz ürünleri ve özellikle yağlı balıklar EPA ve DHA içeriği yüksek besinlerdir. Balık yağından üretilen diyet destek ürünleri de omega-3 alımını arttırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır.

Omega-3 yağ asitlerinin en önemlileri olan EPA ve DHA'nın serum lipoprotein düzeyleri üzerine olan etkileri, birçok farklı çalışmada incelenmiştir. Bu konuyu araştıran çalışmalar derlendiğinde, günde 3-4 g dozuna omega-3 yağ asidi tüketiminin, serum trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein (very low-density lipoprotein: VLDL) düzeylerinin anlamlı olarak düşmesini sağlarken artan VLDL katabolizmasına bağlı olarak hafif düzeyde düşük dansiteli lipoprotein (low-density lipoprotein: LDL) artışına neden olabildiği, yüksek dansiteli lipoprotein (high-density lipoprotein: HDL) düzeyinde anlamlı etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (2). Bu etki, ciddi hipertrigliseridemi varlığında ve yüksek doz (4 g/gün) tedavi ile daha belirgin olarak gözlenir (3). Omega-3 yağ asitlerinin anti-dislipidemik etkileri, temelde lipoprotein taşıyıcı proteini olan apolipoprotein B-100 (Apo B-100) metabolizmasının modülasyonu ile ortaya çıkmaktadır. EPA ve DHA, Apo B-100 içeren lipoproteinlerin intraselüler katabolizmasını artırır, hepatik Apo B-100 sentezini baskılar, lipoprotein lipaz (LPL) aracılı plazma trigliserid klirensini uyarır ve VLDL'nin LDL dönüşümünü hızlandırır (4, 5). Bu mekanizmaya ek olarak, omega-3 yağ asitlerinin, periferik dokularda depolanan fazla kolesterolün karaciğere taşınarak hepatobilier yolla ekskresyonunu ifade eden "ters kolesterol transportu (reverse cholesterol transport)" mekanizması üzerine de önemli etkileri olduğu ve bu etkinin anti-aterosklerotik etkilerine katkı sunduğu yönünde kanıtlar mevcuttur (6). Omega-3 yağ asitlerinin dislipidemi tedavisinde etkilerinin incelenmesi amacıyla, diyet önerilerine ek olarak 8 hafta ya da daha uzun süreyle statin tedavisi altında olmalarına rağmen trigliserid düzeyi persistan yüksek saptanan 254 katılımcıyla gerçekleştirilen çok merkezli plasebo kontrollü çift kör klinik çalışmada statin tedavisine eklenen 4 g/gün dozundaki omega-3 preparatının plaseboya kıyasla trigliserid ve VLDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş ve HDL düzeylerinde anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir (7). Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration: FDA), omega-3 asit esterlerinin, diyet ve ilaç dışı gerekli diğer müdahalelere rağmen devam eden ciddi hipertrigliseridemi ( $\geq 500$  mg/dL) endikasyonu ile 4 g/gün dozunda kullanımı için 2004 yılında onay vermiştir (8). Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology: ESC), 2019 yılında güncellenen hiperlipidemi tedavi kılavuzunda, statin tedavisine rağmen yüksek seyreden trigliserid düzeyi olan hastalarda 4 g/gün dozunda omega-3 asit esterlerinin tedaviye eklenmesi önerisinde bulunmuştur (9). Benzer şekilde Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association: AHA) de tedavi altında persistan ciddi hipertrigliseridemi durumunda akut pankreatit riski açısından tedaviye omega-3 yağ asitleri ya da fibratların eklenmesini önermektedir (10).

Literatürde, omega-3 yağ asitlerinin, kardiyovasküler (KV) risk ve ilişkili klinik sonuçlarının primer ve sekonder önlenmesi için kullanımında etkinliğinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. EPA ve DHA'nın vasküler iskemik olaylar için bir risk faktörü olan hipertrigliseridemi üzerine etkilerinden yola çıkılarak planlanan *Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial* (REDUCE-IT) çalışmasında, statin tedavisi altında, trigliserid düzeyi persistan yüksek, bilinen KV hastalığı olan ya da KV risk faktörleri olan katılımcılar çift kör randomize plasebo kontrollü olarak 4 g/gün dozunda EPA kullanımı ile median 4,9 yıl takip edilmişlerdir. Sonuçta, EPA alan grupta ölüm dahil advers KV olay riskinde %25 azalma saptanmıştır. Bu risk azalmasının ulaşılan trigliserid

# KONUŞMA METİNLERİ

düzeyinden bağımsız olması, EPA'nın serum lipoprotein düzeyleri üzerinde etkisi ötesinde olası metabolik, anti-inflamatuar, anti-trombotik ve anti-aterosklerotik etkilerinden kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır (11). REDUCE-IT çalışmasının alt grup analiz sonuçlarında, KV advers olay gelişme riskindeki azalmanın sekonder korumada daha belirgin olması dikkat çekicidir.

Diyabet tanılı fakat bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan hastalarda, omega-3 yağ asitlerinin kardiyovasküler risk üzerine etkisinin incelendiği *A Study of Cardiovascular Events in Diabetes* (ASCEND) çalışmasında, EPA ve DHA içeren balık yağı kapsülü 1 g/gün dozunda kullanıldığında kardiyovasküler olaylar ve ölüm açısından plasebo ve müdahale kolu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde 1 g/gün dozunda EPA ve DHA içeren balık yağı kullanımının genel popülasyonda primer KV korumada etkisini inceleyen *The Vitamin D and Omega-3 Trial* (VITAL) çalışmasında da myokard infarktı (MI) riskinde azalma görülmekle birlikte majör KV olaylar ve KV nedenlere bağlı ölüm riski açısından omega-3 yağ asitlerinin anlamlı faydası olmadığı rapor edilmiştir (12). Omega-3 yağ asitlerinin KV hastalıklar ve advers olayların primer ya da sekonder korunmasında etkinliğini değerlendiren çalışmalarla net bir klinik kanıya ulaşmak oldukça güçtür. Bu durumun olası nedenlerinden biri de farklı çalışma tasarımlarında kullanılan omega-3 preparatlarının içerik, doz ve süre farklılıkları ile örnekleme dahil edilen hastaların farklı KV risk profillerinde olmasıdır. Bu konudaki 79 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği Cochrane derlemesi de bu soruna vurgu yaparak, meta-analiz sonuçlarına göre omega-3 kullanımının tüm nedenlere bağlı ölüm, KV ölüm, KV olay, koroner kalp hastalığı mortalitesi, inme ve aritmi risklerinde istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşabilen bir azalma sağlamadığı sonucuna ulaşılmıştır (13). Literatürdeki çalışma sonuçlarındaki tutarsızlık nedeniyle mevcut primer ve sekonder KV koruma kılavuzlarında omega-3 kullanım önerisi yoktur. Fakat ESC 2019 dislipidemi tedavi kılavuzunda, kronik kalp yetmezliğinde omega-3 yağ asitlerinin 1 g/gün dozunda kullanımıyla tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde %9 azalma sağlanan randomize klinik çalışmaya atıfla (14) bu konuda daha kapsamlı çalışmaların yapılmasını önermiştir (9).

Tüm yağ asitleri gibi omega-3 yağ asitleri de vücutta enerji kaynağı olarak kullanılmaları yanında hücre membranı yapısında bulunarak ve hücre içi sinyal iletim yollarında mediatör olarak davranarak birçok farklı fonksiyon üstlenirler. Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin en önemli fonksiyonlarından biri de inflamasyonun ve immün cevapların düzenlenmesidir. En önemli omega-3 yağ asitleri olan EPA ve DHA inflamatuvar ve hücrel immün cevaplar üzerinde baskılayıcı etkiler gösterirler (15). Bu etkiler, hücre zarının yağ asidi kompozisyonunun değişmesine ikincil olarak başta araşidonik asit metabolizması üzerinden eikozanoidler ve klasik inflamatuvar sitokinler olan interlekin (IL)-1 $\beta$  tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$ , ve IL-6 gibi birçok inflamatuvar mediatörün üretimini baskılanması, lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunda azalmayla lökosit adezyonu ve bunu takip eden hücrel immün yanıtı oluşturan basamakların baskılanması ile ortaya çıkar (15, 16). Omega-3 yağ asitlerinin immünsupresif etkileri alınan doz ve kullanım süresiyle ilişkili olarak ortaya çıkar ve belirli etkilerin gözlemlendiği eşik dozlar farklı yaş grupları için farklılık gösterebilir (17).

Omega-3 yağ asitlerinin immünsupresif etkileri, konakçı direncinin zayıflamasıyla gereken inflamatuvar ve immün cevabın verilemediği ciddi infeksiyon durumunda istenmeyen etkilere yol açabilir. Diğer yandan bu etkilerin aşırı inflamatuvar yanıtın doku hasarına yol açtığı sepsis gibi infeksiyöz klinik durumlar ve romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde önemli katkıları olabildiği bilinmektedir (16, 18).

Omega-3 yağ asitlerinin, KV hastalık gelişimi ve progresyonu riskinde azalma sağlayabileceğini ileri süren çalışmalarda bu etkinin plazma lipoprotein düzeyleri olan etkisinden öte immünsupresif etkilerinin katkısıyla ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (19). Bu hipotezi incelemek üzere akut vasküler inflamasyon modeliyle gerçekleştirilen güncel bir plasebo kontrollü randomize çalışma DHA'ya kıyasla EPA için daha belirgin olmak üzere omega-3 yağ asitlerinin kronik ve akut vasküler inflamasyonu azaltıcı etkileri olduğunu göstermiştir (20). Klinik çalışmalarda ise çeşitli KV riskler varlığında intravasküler ultrasonografi ya da koroner bilgisayarlı tomografi ile yapılan aterosklerotik plak morfolojilerinin ve neden oldukları stenozun takip edildiği hastalardan statin tedavisine ek olarak EPA almakta olan gruplarda plak progresyonu ve stenoz ilerleyişinin önlediği, plak morfolojisinde yağ içeriğinde azalma ve fibröz komponentte artma şeklinde değişim ve plak volümünde azalma sağlandığı gösterilmiştir (21).



# KONUŞMA METİNLERİ

Literatürde omega-3 yağ asitlerinin etkinliğinin araştırıldığı bir başka klinik sorun da yaş ilişkili bilişsel kötüleşme-dir. Normal bilişsel fonksiyonlara sahip 45 yaş ve üzerindeki yetişkinlerle yapılan, EPA ve DHA alımının beyin morfolojisi ve volümü üzerine etkisinin araştırıldığı gözlemsel çalışmalarda, elde edilen kanıtların düzeyi yeterli olmamakla birlikte daha yüksek omega-3 düzeylerinin daha yüksek beyin hacmi ve spesifik olarak da hippokampus hacmiyle ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır [22]. Bu konuda gerçekleştirilen randomize klinik çalışmaların meta-analizi, erişkin bireylerde omega-3'ün yeni nörobilişsel hastalık ya da kognitif bozukluk gelişme riski üzerinde etkisiz ya da yalnızca minimal etkili olabileceğini rapor etmiştir [23]. Öte yandan literatürde diyet yoluyla ya da destek ürün olarak kullanılan omega-3 yağ asitlerinin hafif kognitif bozukluk ve demans gelişimini doz ilişkili olarak önleyebileceğini saptayan çalışmalar da mevcuttur [24-26]. Güncel bir başka metaanalizin alt grup analizlerinde ise spesifik olarak EPA'dan zengin omega-3 preparatlarının, global bilişsel fonksiyonlar üzerine anlamlı faydası olmayıp, uzun dönem hafıza, çalışan hafıza ve problem çözme kognitif alanlarında performansın iyileşmesini sağladığı sonucuna ulaşılmıştır [27]. Dolayısıyla mevcut verilerle, farklı omega-3 yağ asitlerinin spesifik olarak farklı bilişsel alanlarda kötüleşmeyi önlemedeki etkinliğini doz ilişkili olarak ele alan yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna ulaşılabilir.

Hipertrigliseridemi, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün bozukluklar, kognitif bozukluk dışında omega-3 yağ asitlerinin depresif semptomlarda gerileme [28], obezite, metabolik sendrom ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tedavilerinde [29-32] ve kronik böbrek hastalığı progresyonunun önlenmesinde [33] faydalı olabileceği yönünde dikkat çekici kanıtlar mevcuttur.

Omega-3 yağ asitlerini içeren balık yağı preparatlarının kullanımında dikkat edilmesi gereken durumlardan biri altta yatan immüsupresyona neden olan hastalıklar ve ciddi enfeksiyonlardır. İnflamasyon ve hücrel immün yanıtları baskılayıcı etkileri nedeniyle omega-3 yağ asitleri enfeksiyonların kontrolsüz progresyonuna neden olabilir. Buna ek olarak REDUCE-IT çalışması sonuçlarına göre atrial fibrilasyon (AF) ve flutter ve bu nedenle hospitalizasyon omega-3 grubunda plaseboya göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır [11]. Bu nedenle omega-3 kullanımında FDA tarafından da bu konuyla ilgili bir uyarı yapılmıştır [8]. Amerikan Kalp Derneği (*American Heart Association*, AHA) 2020 bilimsel oturumlarında sonuçları paylaşılan VITAL-Rhythm çalışmasında ise 5 yıllık takipte omega-3 ve plasebo kolu arasında AF insidansı açısından anlamlı fark saptanmamıştır [34]. Bu iki çalışmanın sonuçları yorumlanırken, REDUCE-IT çalışmasında mevcut KV hastalığı ya da KV riski olan katılımcıların dahil edildiği fakat VITAL çalışma örnekleminin başlangıçta sağlıklı yetişkinlerden oluştuğuna dikkat edilmelidir. Balık yağı ürünleri, balık ya da balık ürünlerine bilinen hipersensitivite durumunda dikkatle kullanılmalıdır. Omega-3 yağ asitlerini içeren balık yağı preparatlarının gebelik kategorisi C olarak belirlenmiştir; dolayısıyla yalnızca potansiyel faydanın olası risk ve zararların üzerinde olduğu durumlarda kullanılmaları önerilir.

Literatürdeki veriler ışığında, hipertrigliseridemi yönetiminde statin tedavisinin uygun dozda kullanımına rağmen persistan trigliserid yüksekliği durumunda omega-3 yağ asitleri 2-4 g/gün dozunda kullanılabilir. Kardiyovasküler hastalık ve olay riski için koruma amaçlı omega-3 kullanımı konusunda umut vaat eden sonuçlar olmakla birlikte elde edilen veriler yeterli kanıt düzeyine ulaşamadığından rutin kullanım önerisi verilememektedir. İmmüsupresif etkiler gösterdiği bilinen EPA ve DHA'nın artmış inflamasyon ve kontrolsüz immün cevap ile seyrederek doku hasarının görüldüğü sepsis gibi klinik durumlar ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceği yönünde bulgular mevcuttur. Bilişsel fonksiyonların iyileştirilmesi ve yaşlanma ile birlikte görülen bilişsel kötüleşme, hafif kognitif bozukluk ve demansın yavaşlatılmasında omega-3 yağ asitlerinin özellikle hafıza gibi spesifik bilişsel fonksiyonlar için faydaları olabileceği yönünde kanıtlar mevcuttur. Fakat EPA ve DHA'nın ayrı ayrı ve birlikte kullanımlarının doz-süre ilişkili olarak spesifik bilişsel alanlar üzerinde etkinliklerinin araştırıldığı kapsamlı çalışmalarla bu endikasyonlar için kullanım önerileri oluşturulabilecektir.

## REFERANSLAR

1. Yaqoob P, Pala HS, Cortina-Borja M, Newsholme EA, Calder PC. Encapsulated fish oil enriched in alpha-tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions. *Eur J Clin Invest*. 2000;30(3):260-74.

# KONUŞMA METİNLERİ

2. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(5 Suppl):1645s-54s.
3. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol.* 2011;108(5):682-90.
4. Chan DC, Watts GF, Mori TA, Barrett PH, Redgrave TG, Beilin LJ. Randomized controlled trial of the effect of n-3 fatty acid supplementation on the metabolism of apolipoprotein B-100 and chylomicron remnants in men with visceral obesity. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(2):300-7.
5. Park Y, Harris WS. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res.* 2003;44(3):455-63.
6. Pizzini A, Lunger L, Demetz E, Hilbe R, Weiss G, Ebenbichler C, et al. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Reverse Cholesterol Transport: A Review. *Nutrients.* 2017;9(10).
7. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2007;29(7):1354-67.
8. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/021654s044lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021654s044lbl.pdf). [Accessed on 22.08.2021].
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
10. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1082-e143.
11. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22.
12. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(1):23-32.
13. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:CD003177.
14. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9645):1223-30.
15. Zaloga GP. Narrative Review of n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation upon Immune Functions, Resolution Molecules and Lipid Peroxidation. *Nutrients.* 2021;13(2).
16. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans.* 2017;45(5):1105-15.
17. Rees D, Miles EA, Banerjee T, Wells SJ, Roynette CE, Wahle KW, et al. Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):331-42.
18. Akbar U, Yang M, Kurian D, Mohan C. Omega-3 Fatty Acids in Rheumatic Diseases: A Critical Review. *J Clin Rheumatol.* 2017;23(6):330-9.
19. Liu QK. Triglyceride-lowering and anti-inflammatory mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids for atherosclerotic cardiovascular risk reduction. *J Clin Lipidol.* 2021.
20. Pisaniello AD, Psaltis PJ, King PM, Liu G, Gibson RA, Tan JT, et al. Omega-3 fatty acids ameliorate vascular inflammation: A rationale for their atheroprotective effects. *Atherosclerosis.* 2021;324:27-37.
21. Nelson JR, Wani O, May HT, Budoff M. Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques. *Vascul Pharmacol.* 2017;91:1-9.

# KONUŞMA METİNLERİ

22. Macaron T, Giudici KV, Bowman GL, Sinclair A, Stephan E, Vellas B, et al. Associations of Omega-3 fatty acids with brain morphology and volume in cognitively healthy older adults: A narrative review. *Ageing Res Rev.* 2021;67:101300.
23. Brainard JS, Jimoh OF, Deane KHO, Biswas P, Donaldson D, Maas K, et al. Omega-3, Omega-6, and Polyunsaturated Fat for Cognition: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21(10):1439-50.e21.
24. Martí Del Moral A, Fortique F. Omega-3 fatty acids and cognitive decline: a systematic review. *Nutr Hosp.* 2019;36(4):939-49.
25. Bowman GL, Silbert LC, Dodge HH, Lahna D, Hagen K, Murchison CF, et al. Randomized trial of marine n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of cerebral small vessel disease and inflammation in aging (PUFA Trial): rationale, design and baseline results. *Nutrients.* 2019;11(4):735.
26. Zhang Y, Chen J, Qiu J, Li Y, Wang J, Jiao J. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):330-40.
27. Emery S, Häberling I, Berger G, Walitza S, Schmeck K, Albert T, et al. Omega-3 and its domain-specific effects on cognitive test performance in youths: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;112:420-36.
28. Wolters M, von der Haar A, Baalman AK, Wellbrock M, Heise TL, Rach S. Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation in the Prevention and Treatment of Depressive Disorders-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13(4).
29. Sepidarkish M, Rezamand G, Qorbani M, Heydari H, Estêvão MD, Omran D, et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on adipokines: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021:1-15.
30. Mitrovic M, Sistilli G, Horakova O, Rossmeisl M. Omega-3 phospholipids and obesity-associated NAFLD: Potential mechanisms and therapeutic perspectives. *Eur J Clin Invest.* 2021:e13650.
31. Delpino FM, Figueiredo LM, da Silva BGC. Effects of omega-3 supplementation on body weight and body fat mass: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;44:122-9.
32. Nogueira MA, Oliveira CP, Ferreira Alves VA, Stefano JT, Rodrigues LSdR, Torrinhas RS, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in treating non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition.* 2016;35(3):578-86.
33. Saglimbene VM, Wong G, van Zwieten A, Palmer SC, Ruospo M, Natale P, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid intake in patients with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2020;39(2):358-68.
34. Albert CM, Cook NR, Pester J, Vinayagamoorthy M, Ridge C, Danik JS, et al., editors. The VITAL Rhythm trial: omega-3 fatty acid and vitamin D supplementation in the primary prevention of atrial fibrillation. *American Heart Association Scientific Sessions; 2020. Circulation.* E482-E.

# KONUŞMA METİNLERİ

## GLP ANALOGLARI HANGİ VAKALARDA SIK TERCİH EDİYORUM?

MERİÇ COŞKUN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI

**Diyabetes Mellitus**, 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].

**Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2D)** erişkin başlangıçlı diyabet ya da insülin bağımlı olmayan diyabet olarak da adlandırılır ve tüm diyabet formlarının %90'nını oluşturur. Genetik yatkınlık, yaş, yüksek glisemik indeksli beslenme tarzı, obezite, fiziksel inaktivite, en büyük risk faktörleridir. T2D gelişiminden post reseptör düzeyde ortaya çıkan insülin direnci nedeniyle glukozun hücre içine alınamaması, bu sebeple kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda glukozun kullanılmaması, kan glukoz düzeyine yanıt olarak pankreastan yeterli insülin sekresyonunun olmaması temel nedenlerdir. Hepatik glukoz üretimindeki artış, gıda alımına cevap olarak gastrointestinal sistemden salgılanan ve insülin sekresyonunu stimüle eden hormonlar olan inkretinlerin yetersiz salınımı da sorumlu tutulabilir [2].

**Obezite** aşırı enerji alımı ve depolanan enerjinin kullanılmaması sonucu oluşan ağırlık artışı olarak tanımlanabilir. Vücut kitle indeksi (VKİ)  $\geq 30$  kg/cm<sup>2</sup> olması obezite,  $25 \leq$  VKİ  $< 30$  kg/cm<sup>2</sup> olması fazla kilolu olarak tanımlanmaktadır. Obezite T2D, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, özellikle osteoartrit olmak üzere kas-iskelet sistemi hastalıkları, çeşitli kanser tiplerine neden olmaktadır. T2D vakalarının %90'ı obez veya kiloludur. Obezite ve T2D'nin kuvvetli ilişkisi nedeniyle günümüzde 'diabesite' terimi ortaya çıkmıştır. VKİ ile insülin direnci ve hiperinsülinemi arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Artan VKİ ile oluşan insülin direncini kırmak ve normoglisemiye sağlamak için insülin hipersekresyonu gerçekleşir. T2D'de kilo kaybı iyi glisemik kontrol sağlar ve diyabet ilişkili majör mortalite ve morbititeye neden olan kardiyometabolik olayları azaltır [3].

**Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1)**, proglukagon gen ürününün translyasyon sonrası proteolitik bölünmesiyle üretilir. Besin alımına yanıt olarak distal ileum ve proksimal kolondaki enteroendokrin L hücrelerinden salgılanan, açlık sırasında düşük konsantrasyonlara sahip endojen bir inkretin hormondur. GLP-1, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) tarafından hızla parçalanır ve bu proteolitik enzimin inhibisyonu biyolojik yarı ömrünü arttırır. GLP-1 reseptörleri, G-protein kenetli reseptör ailesine aittir ve esas olarak pankreas, merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal sistem, kalp, böbrekler, kan damarları ve periferik sinir sisteminde bulunur. GLP-1, reseptörüne bağlandığında, pankreas beta hücreleri, artan hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyeleri nedeniyle glukozla bağımlı bir şekilde insülin üretimini arttırır, pankreatik alfa hücreleri tarafından glukagon salgılanmasını inhibe ederek hepatik glukoz üretimini azaltır. Aynı zamanda GLP-1 pankreas beta hücrelerinin hayatta kalmasını ve proliferasyonunu destekler. GLP-1 karaciğerde glukoneogenezi azaltır, glikojen depolanmasını arttırır, lipogenez oluşumunu azaltır. Yağ dokuda glukoz alımını destekler, lipolizi hızlandırır. Endojen GLP-1'in diğer biyolojik etkileri arasında mide boşalmasını yavaşlatmak, gastrik motiliteyi yavaşlatmak, merkezi sinir sistemine müdahale ederek tokluk hissini arttırmak gıda tüketimini azaltmak yer alır. GLP-1, hipotalamusun paraventricüler ve arkuat çekirdeğinin nöronlarını etkileyerek oreksijenik sinyalleri zayıflatır ve iştahı azaltır. GLP-1'in sistolik kan basıncında azalma, istirahat kalp hızında artış, miyokardiyal kontraktilitede artış, endotelial vazodilatasyonda artış yapması kardiyoprotektif bir etkinlik sağlar. Ek olarak, renal etkilerine bakıldığında, diürez ve natriürez indükler [4] GLP-1 bazlı tedavilerin karaciğer, aort ve damar endotel hücreleri dahil vasküler sistem, beyin, böbrek, akciğer, testis ve cilt üzerinde anti-inflamatuar etkiler gösterdiğini düşündürmektedir. Burdan yola çıkarak metabolik etkilerinin dışında diyabet, nefropati, ateroskleroz, nonalkolik steatohepatit, nörodejeneratif merkezi sinir sistemi hastalıkları, psöriyazis, astım gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda anti inflamatuvar etkilerini araştıran bir dizi araştırma bulunmaktadır [5].

# KONUŞMA METİNLERİ

GLP-1'in glikoz metabolizması üzerindeki faydalı etkileri, kilo verme potansiyeli ve kardiyoprotektif özellikleri nedeniyle diyabet tedavisinde kullanılması düşünülmüştür. T2D tedavisi için onaylanan ilk GLP-1 reseptör agonisti (GLP-1A), Gila Monster kertenkelesinin zehirinden elde edilen 'eksendin-4' kullanılarak geliştirilen sentetik bir eş molekül olan eksanatiddir. Farmakolojik kinetiklerine göre GLP-1A'lar, kısa ve uzun etkili ajanlar olarak sınıflandırılır. Uzun etkili GLP-1A'ların kısa etkililere göre APG'yi daha iyi düşürdüğü gösterilmiştir. Kısa etkili ajanların glikoz düşürücü etkisinin yavaşlamış mide boşalması ile ilişkiliyken, uzun etkili ajanlar insülin üretimini artırarak ve glukagonu inhibe ederek glikozu düşürür. Kısa etkili GLP-1A'lar eksanatid ve liksisenatiddir. Uzun etkili GLP-1A'lar liraglutid, haftada bir eksanatid, dulaglutid, albiglutid, semaglutid ve oral semaglutiddir[4].

T2D'de monoterapi olarak veya diğer glikoz düşürücü tedavilerle kombinasyon halinde kullanılan GLP-1A'larla ilgili çalışmalarda, başlangıca göre ortalama HbA1c değişiklikleri -%0,2 ila -%1,9 (-2,2 ila - 20,9 mmol/mol) arasında değişmektedir. Uzun süredir diyabeti olan ve yetersiz insülin salgılama kapasitesi olan hastalarda, azalmış inkretin etkilerinin bir sonucu olarak GLP-1A'nın glukoz düşürücü etkinliğinin muhtemelen azalacağını ve eş zamanlı bazal insülin tedavisinin uygulanabileceğini belirtilmektedir. GLP-1A tedavisi Tip 1 diyabette, diyabetik ketoasidozda, son dönem böbrek hastalığı, ciddi gastrointestinal sistem ilişkili hastalık (gastroparazi, şiddetli gastroözofagial reflü), medüller tiroid kanseri, gebelik, gebelik planı ve emzirme döneminde önerilmemektedir[6].

T2D dışında GLP-1A'ların obezite tedavisinde kullanımı kabul görmüştür. Obezite tedavisinde FDA tarafından onaylanan GLP-1A liraglutid olup 2014 yılında onay almıştır. Obezite-prediabetes ve diyabet grubundandaki etkilerinin araştırıldığı 56 haftalık, randomize, plasebo kontrollü, çift kör klinik SCALE çalışmasında düşük kalorili bir diyetle başlangıçtaki vücut ağırlığının  $\geq$  %5'inin kaybindan sonra liraglutid 3mg/günün etkileri incelenmiş, her iki grupta da plaseboya karşı anlamlı kilo kaybı gözlenmiştir. Çalışmada en sık kaydedilen yan etkiler hafif veya orta şiddette bulantı ve ishaldir [7]. Obezite tedavisinde diğer onaylı GLP-1A semaglutid olup, aşamalı olarak planlanmış olan STEP çalışmasında haftalık 2,4 mg sc semaglutidin plaseboya karşı kilo kaybı üzerindeki etkinliği değerlendirilmektedir[8]. T2D'li kişilerde GLP-1A'ları değerlendiren tüm klinik çalışmalarda vücut ağırlığında azalma yaygın olarak araştırılmıştır. GLP-1A'ların klinik çalışmalarında vücut ağırlığındaki ortalama değişiklikler + 0,9 ila - 6,5 kg arasında değişmektedir[6].

Şu ana kadar, GLP-1 RA'ların altı kardiyovasküler sonuç çalışması yayınlanmıştır ve liksisenatid (ELIXA), liraglutid (LEADER), semaglutid (SUSTAIN-6), uzun etkili eksanatid (EXSCEL), dulaglutid (REWIND) ve oral semaglutid (PIONEER 6) analiz edilmiştir. 2-4 yıllık takip süresi ile LEADER, REWIND ve SUSTAIN-6 denemeleri, aktif GLP-1A tedavisi ile majör kardiyovasküler olayların oranında azalma olduğunu göstermiştir, ancak ELIXA, PIONEER 6 ve EXSCEL'de nötr sonuçlar elde edilmiştir[9]. Lancet'de 2019 Ekim ayında yayınlanan Pubmed ve Cohrayn veri tabanı taranarak 27 yayından toplam 56004 katılımcıyla ELIXA (liksisenatide), LEADER (liraglutide), SUSTAIN-6 (semaglutide), EXSCEL (exenatide), Harmony Outcomes (albiglutide), REWIND (dulaglutid) ve PIONEER 6 (oral semaglutid) çalışmalarının dahil edildiği bir sistemik meta analizde GLP-1A tedavisinin majör kardiyovasküler olay (kardiyovasküler ölüm, inme veya miyokard enfarktüsü)'da %12 oranında azalma gözlenmiştir. İncelenen alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir heterojenlik saptanmamıştır. GLP-1A tedavisi tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %12, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışı %9 azaltmaktadır. Yeni başlangıçlı makroalbuminüri gelişimi, tahmini glomerüler filtrasyon hızında düşüş, son dönem böbrek hastalığına ilerleme veya böbrek nedenlerine bağlı ölümden toplamda %17 azalma gözlenmiş olup renal korumada etkin ajanlar oldukları kabul edilmiştir. Şiddetli hipoglisemi, pankreatit veya pankreas kanseri riskinde artış olmamıştır[10].

Non-alkolik steatohepatit (NASH), artan morbidite ve mortalite ile ilişkili yaygın bir hastalıktır, ancak tedavi seçenekleri sınırlıdır. T2D ve biyopsi ile kanıtlanmış NASH tanısı olan hastalarda 1,8 mg liraglutid ve plasebo grubunun alındığı 12 haftalık bir çalışmada liraglutid grubunda çalışma sonunda VKİ, HbA1c, kolesterol(LDL), AST değerlerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. Liraglutidin hepatik insülin duyarlılığını arttırdığı, yağ dokusu insülin duyarlılığını arttırdığı, in vivo hepatik de novo lipogenezi azalttığı gösterilmiştir. Bu etkiler NASH patogenezinde anahtar rol oynayan metabolik disfonksiyon, insülin direnci ve lipotoksistide iyileşme ile sonuçlanmaktadır [11]. NASH'li hastalarda semaglutidin etkinliği ve güvenliğinin değerlendirildiği plasebo kontrollü çift kör bir faz 2 çalışmasında,

# KONUŞMA METİNLERİ

gruplar semaglutid 0,1-0,2-0,3-04 ve plasebo olarak belirlenmiş semaglutid 0,4 grubunda plaseboya göre anlamlı olarak fibrozisde kötüleşme olmaksızın NASH'de iyileşme gözlenmiştir. Kilo kaybı 0,4mg grubunda %13, plasebo grubunda %1 düzeyinde olmuştur. Fakat gruplar arasında fibroziste iyileşme sonlanım noktasında fark saptanmamıştır [12]. Yakın zamanda yayınlanan bir metaanalizde GLP-1A'ların NASH üzerindeki etkileri değerlendirilmiş ve GLP-1A'ların VKİ'de, bel çevresinde, total kolesterolde, serum aspartat aminotransferazında azalma ile fibrozise gidişi azalttığı gösterilmiştir[13].

Hiperinsülinemi, oligomenore ve hiperandrojenizm ile karakterize polikistik over sendromu (PKOS) patogenezinde temel bir rol oynar. Eşzamanlı obezite varlığı, insülin direncini daha da artırır ve PKOS semptomlarını şiddetlendirir. Birden fazla çalışma, kilo kaybının PKOS'lu kadınlarda spontan menstrüasyona devam etmesine, dolaşımdaki androjen seviyelerini düşürmesine ve glikoz ve lipid metabolizmasını iyileştirmesine ve fertilitenin sağlanmasında yardımcı olabileceğini göstermiştir. GLP-1A'nın metformin ile GLP-1A +metformin kombinasyonunun sadece GLP-1A ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar GLP-1A'ların kilo kaybı ve insülin direncinin iyileşmesinde metformine kıyasla daha etkili olduğunu, bireylerin total testosteron seviyeleri ve menstrüal siklus sıklığında ise gruplar arasında değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Bu durum GLP-1A'ların PKOS'lu obez ve fazla kilolu kadınlarda etkili bir tedavi olabileceğini göstermektedir[14].

Psöriyazis ömür boyu süren, inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Obezite psöriyazis gelişimini arttırmaktadır. Psöriyazisli hastaların çoğunda obezite ve T2D görülmektedir. Obezitesi veya T2D'si olan psöriyazisli hastalarda GLP-1A'ların etkinliğinin değerlendirdiği çalışmalar genellikle liraglutid ile yapılmıştır. Liraglutid kullanımının plazma glukozunda düşüş ile birlikte Psöriyazis alan şiddet indexi (PASI)'de iyileşme gösterdiği gözlenmiştir[15]. Diyabetin kontrolü dışında GLP-1A'ların lenfosit migrasyonunda azalma, sitokin salınımında azalma, NK T hücrelerinde azalma, regülatuar T hücrelerinde artış ile kütanöz inflamasyonu azaltarak psöriyaziste etkili olduğu düşünülmektedir[16].

Diyet alışkanlıkları ve T2D ileri glikasyon son ürünlerini arttırarak akciğerde inflamatuvar hücre proliferasyonu ve infiltrasyonuna, havayolu hiperaktivitesi ve remodelingde artış ile bronkokondriksiyona, sonuç olarak astım gelişimine neden olabilir. Akciğerde yoğun reseptör aktivitesi olan GLP-1' in inflamatuvar hücre proliferasyon ve migrasyonunda azalma, bronkodilatasyon, vazodilatasyon, sürfaktan sentezinde artış ile patogenezi önlediği düşünülmektedir[17]. Diyabetik ve astımı olan hastaların alındığı anti-diyabetik ajanların astım alevlenmesi, astım semptomları üzerine etkilerinin gözden geçirildiği bir retrospektif bir kohort çalışmasında GLP-1A ile tedavi edilenlerde astım atak sıklığında azalma olduğu gözlenmiştir[18].

GLP-1 reseptörlerinin tüm beyinde yaygın olarak bulunması, deneysel çalışmalarda nörotrofik ve nöroprotektif etkilerinin gösterilmesi GLP-1A'ların nörodejeneratif hastalıklarda kullanılmasını düşündürmüştür. Nörodejeneratif bir hastalık olan Parkinson hastalığında (PH) ekstenatitin kullanıldığı randomize kontrollü bir çalışmada ekstenatid kolunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında motor ve bilişsel ölçümlerde klinik olarak anlamlı iyileşme görülmüştür[19]. Tek merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü başka bir çalışmada, orta dereceli Parkinson hastalığı olan hastalar, normal tedavilerine ek olarak 48 hafta boyunca haftada bir kez 2mg ekstenatid aldıklarında motor skorlarında ilerleme izlenmiştir[20].

Alzheimer hastalığı (AH) demansın en yaygın nedenidir. T2D, AH' ye yakalanma riskini iki kattan fazla artırabilir. Deneysel çalışmalarda liraglutitin amiloid üretimi ve birikimi, tau hiperfosforilasyonunu azalttığı, AH'nin hayvan modellerinde nöronal ve sinaptik kayıp dahil olmak üzere AH patolojisini azaltarak bilişsel iyileşme sağladığı gösterilmiştir[21]. ELAD, hafif Alzheimer demansı olan katılımcılarda liraglutidin 12 aylık, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz 2b denemesidir ve sonuçları beklenmektedir[22]. Yine deneysel çalışmalarda fare modellerinde ekstenatidin nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir. Burdan yola çıkarak dizaynedilen bir çalışmada 2007-2013 yılları arasında takip edilen T2D'li 342.608 hasta geriye dönük olarak incelenmiş ve T2D'li bireylerde ekstenatid kullanımının, 5 yıllık bir takip döneminde önemli ölçüde azalmış AH insidansı ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir[23].

# KONUŞMA METİNLERİ

Diyabet, bilişsel bozulma için bağımsız bir risk faktörü olduğundan GLP-1A'ların kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkileri merak edilmektedir. Haftalık dulaglutidin kardiyovasküler sonlanımını araştıran REWIND çalışmasında katılımcılara başlangıçta ve takip sırasında Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) ve Rakam Sembol Değiştirme Testi (DSST) kullanılarak bilişsel işlevleri değerlendirilmiş, dulaglutid grubunda önemli bilişsel bozulma tehlikesinin %14 oranında azaldığı gözlenmiştir[24].

GLP-1A'ların kemik oluşumu ve kilo kaybına bağlı kemik kütlesi azalması üzerindeki rolünü araştırmak amacıyla dizayn edilmiş randomize kontrollü bir çalışmada otuz yedi sağlıklı obez kadın düşük kalorili diyetle bağlı %12 kilo kaybindan sonra, 52 hafta boyunca liraglutid (1.2 mg/gün) uygulanarak veya uygulanmadan randomize edilmiştir. Çalışma sonunda kontrol grubunda kilonun korunması sırasında toplam, pelvik ve kol-bacak kemik mineral yoğunluğu (KMD) azalmış, liraglutid grubunda anlamlı azalma saptanmamıştır. %12 kilo kaybı her iki grupta da korunmuş iken liraglutid grubuna kıyasla kontrol grubunda dört kat daha fazla KMD kaybı yaşanmıştır. Bu çalışmada uzun etkili GLP-1A ile tedavinin düşük kalorili bir diyetle elde edilen kilo kaybindan sonra kemik kaybını önlemede destek olduğu gösterilmiştir[25].

Glokom, kalıcı görme kaybına yol açan retina ganglion hücrelerinin ölümü ile karakterizedir. NLY01, uzatılmış yarı ömre ve uygun kan-beyin bariyeri penetrasyonuna sahip uzun etkili bir GLP-1A'dır. Bir fare glokom modeli kullanarak, oküler hipertansiyon oluşturulduğunda NLY01'in glukomatöz duruma yol açan nöroinflamasyonu ve retinal inflamasyonu engellediği gösterilmiştir [26]. Buradan yola çıkarak dizayn edilen yaş, cinsiyet, ırk, diğer diyabetik ilaçların eşleştirildiği 4371 hastanın dahil edildiği retrospektif bir kohort çalışmasında GLP-1A kullanımı ile yeni bir primer açık açılı glokom, glokom şüphesi, düşük tansiyonlu glokom teşhisi arasındaki ilişki araştırılmıştır. GLP-1A kullanan 1961 hastada %0.51, kullanmayan grupta %1.33 oranında yeni glokom saptanmıştır. Bu durum GLP-1A'ların glokom oluşma riskini azalttığı şeklinde yorumlanmıştır [27].

Sonuç olarak GLP-1A'lar obezitenin medikal tedavisinde etkili ajanlardır. Diyabet tedavisinde yüksek etkinlik, düşük hipoglisemi riski, kilo kaybı üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle tercih edilmektedir. GLP-1A'lardan liraglutid, semaglutid, dulaglutidin A1c hedefinden ve metformin kullanımından bağımsız yerleşik aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) ve ASKH için majör risk faktörü olanlarda (55 yaş olup koroner arter, karotis veya alt ekstremitelerde periferik arterlerinde %50'den fazla stenozu olanlar ve sol ventrikül hipertrofisi bulunanlarda), albuminüri ve son dönem böbrek yetmezliğini önlemedeki olumlu etkileri nedeniyle diyabetik böbrek hastalığında kullanılması Amerikan Diyabet Derneği tarafından önerilmektedir [28]. Bu endikasyonlar dışında GLP-1 reseptörlerinin birçok dokuda bulunması nedeniyle GLP-1A'lar NASH, hiperlipidemi, PKOS, psöriyazis, nörodejeneratif hastalıklar, astım, osteoporoz, glokom gibi diyabet ve obeziteye eşlik eden birçok hastalık grubunda denenmiş, faydalı etkileri gösterilmiştir. GLP-1A'ların bu hastalık gruplarında etkinliklerinin kanıtlanması ve rutin kullanıma girebilmeleri için daha büyük çaplı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU 2020. 14th ed. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020. İm İnternet: [https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl\\_kilavuz/20200625154506-2020tbl\\_kilavuz86bf012d90.pdf](https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20200625154506-2020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf); Stand: 08/21/2021
2. Reed J, Bain S, Kanamarlapudi V. A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2021; Volume 14: 3567–3602. doi:10.2147/dmso.s319895
3. Horton ES, Silberman C, Davis KL, et al. Weight Loss, Glycemic Control, and Changes in Cardiovascular Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Incretin Therapies or Insulin in a Large Cohort Database. *Diabetes Care* 2010; 33: 1759–1765. doi:10.2337/DC09-2062
4. Tilinca MC, Tiuca RA, Burlacu A, et al. A 2021 Update on the Use of Liraglutide in the Modern Treatment of 'Diabesity': A Narrative Review. *Medicina* 2021; 57. doi:10.3390/MEDICINA57070669
5. Lee Y-S, Jun H-S. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1-Based Therapies beyond Glucose Control. *Mediators of*

# KONUŞMA METİNLERİ

Inflammation 2016; 2016. doi:10.1155/2016/3094642

6. Fernando Stephen Bain Patrick Holmes Philip Newland Jones Dipesh C Patel KC. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Usage in Type 2 Diabetes in Primary Care for the UK and Beyond: A Narrative Review. *Diabetes Therapy*. doi:10.1007/s13300-021-01116-9
7. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine* 2015; 373: 11–22. doi:10.1056/nejmoa1411892
8. Kushner RF, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring, Md)* 2020; 28: 1050. doi:10.1002/OBY.22794
9. AM I, N I, A B, et al. Efficacy and Cardiovascular Safety of GLP-1 Receptor Analogues. *Current drug safety* 2021; 16: 197–206. doi:10.2174/1574886315999201208212356
10. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019; 7: 776–785. doi:10.1016/S2213-8587(19)30249-9
11. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Hepatology* 2016; 64: 399. doi:10.1016/J.JHEP.2015.08.038
12. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Non-alcoholic Steatohepatitis. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395> 2020; 384: 1113–1124. doi:10.1056/NEJMoa2028395
13. W J, Z X, W A, et al. Efficacy and Safety of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in the Treatment of Metabolic Associated Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of clinical gastroenterology* 2021; 55: 586–593. doi:10.1097/MCG.0000000000001556
14. Ma R, Ding X, Wang Y, et al. The therapeutic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and metformin on polycystic ovary syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2021; 100: e26295. doi:10.1097/MD.00000000000026295
15. G C, B C, L Z. Efficacy of GLP-1rA, liraglutide, in plaque psoriasis treatment with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort and before-after studies. *The Journal of dermatological treatment* 2021. doi:10.1080/09546634.2021.1882658
16. Al-Badri MR, Azar ST. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with psoriasis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 2014; 5: 34. doi:10.1177/2042018814543483
17. DV N, A L, A H, et al. Glucagon-like peptide 1: A potential anti-inflammatory pathway in obesity-related asthma. *Pharmacology & therapeutics* 2017; 180: 139–143. doi:10.1016/J.PHARMTHERA.2017.06.012
18. D F, PE B, J C, et al. Asthma Exacerbations in Patients with Type 2 Diabetes and Asthma on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2021; 203: 831–840. doi:10.1164/RCCM.202004-0993OC
19. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, et al. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *The Journal of Clinical Investigation* 2013; 123: 2730. doi:10.1172/JCI68295
20. DA, KM, SS S, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2017; 390: 1664–1675. doi:10.1016/S0140-6736(17)31585-4
21. Vargas-Soria M, Carranza-Naval MJ, Marco A del, et al. Role of liraglutide in Alzheimer's disease pathology. *Alzheimer's Research & Therapy* 2021; 13. doi:10.1186/S13195-021-00853-0
22. Femminella GD, Frangou E, Love SB, et al. Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: Study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study). *Trials* 2019; 20. doi:10.1186/s13063-019-3259-x
23. Zhou B, Zissimopoulos J, Nadeem H, et al. Association between exenatide use and incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : Translational Research & Clinical Interventions* 2021; 7. doi:10.1002/TRC2.12139
24. T C-Y, HC G, HM C, et al. Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. *The Lancet Neurology* 2020; 19: 582–590. doi:10.1016/S1474-4422(20)30173-3



# KONUŞMA METİNLERİ

25. EW I, JR L, B H, et al. GLP-1 Receptor Agonist Treatment Increases Bone Formation and Prevents Bone Loss in Weight-Reduced Obese Women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015; 100: 2909–2917. doi:10.1210/JC.2015-1176
26. Sterling JK, Adetunji MO, Guttha S, et al. GLP-1 Receptor Agonist NLY01 Reduces Retinal Inflammation and Neuron Death Secondary to Ocular Hypertension. *Cell reports* 2020; 33: 108271. doi:10.1016/J.CEL-REP.2020.108271
27. J S, P H, JL D, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist use is associated with reduced risk for glaucoma. *The British journal of ophthalmology* 2021: bjophthalmol-2021-319232. doi:10.1136/BJOPHTHALMOL-2021-319232
28. Association AD. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021; 44: S125–S150. doi:10.2337/DC21-S010

# KONUŞMA METİNLERİ

## GERİATRİK HASTADA MALNUTRİSYON TEDAVİSİ

### MERT EŞME

MERSİN ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ GERİATRİ BÖLÜMÜ

Besin öğelerinin alımındaki azalmaya bağlı olarak vücut kompozisyonunda değişme (**yağsız vücut kütlelerinde azalma**) ve vücut kütlelerinde azalma sonucu fiziksel ve mental fonksiyonlarda ve klinik sonuçlarda bozulma "malnutrisyon" olarak tanımlanır. Malnutrisyon açlık ve/veya hastalık ve/veya yaşlanma sonucu olabilir. Beslenme ile ilgili bozukluklar, malnutrisyona, sarkopeni ve kırılabilirliğe, **fazla kilo ve obeziteye, mikronütrient eksikliklerine, refeeding sendromuna** neden olabilir. Beslenme bozuklukları denilince de ilk bahsedilmesi gereken konu "malnutrisyon"dur. Görülme sıklığı oldukça yüksek olan malnutrisyonun toplumdaki yaşlılarda oranı %4-10 dur. Hastanede yatan hastalarda görülme sıklığı %23'e çıkmaktadır. Hastanede yatıp malnutrisyon riski olan hastaların oranı ise çok daha yüksektir ve yapılan çalışmalarda %50 olarak gösterilmiştir. Uzun dönem bakım merkezlerinde ise malnutrisyonu olan hastalar %11, malnutrisyon riski olan hastalar ise %74'tür (1-2).

Beslenme destek tedavisinin kime verileceği, hangi yolla verileceği, hangi ürünlerin kullanılacağı, beslenme tedavisi başlanmadan önce belirlenmelidir. Beslenme destek tedavisi alan hastanın izlemi de en az tedavinin başlanması kadar önemlidir. Farklı özelliklere sahip bir çok beslenme ürünü piyasada bulunmaktadır. Bu ürünleri standart ürünler, yüksek protein içerikli ürünler, liften zengin ürünler, proteinden zengin ürünler, immünonutrisyon ürünleri, elemental semielemental ürünler olarak gruplamak mümkündür. Ayrıca hastalığa spesifik ürünler de bulunmaktadır (diyabet, karaciğer hastalığı, akciğer hastalığı).

Enteral ürün seçiminde dört önemli noktaya dikkat etmek gerekir. Bunların ilki sindirim ve emilim kapasitesi yeterli olan intakt bir gastrointestinal sistemin olup olmadığıdır. Gastrointestinal(GI) sistemin normal olduğu hastalarda tam protein içerikli bir diyet tercih edilirken, GI sistemin normal olmadığı durumlarda semi-elemental/elemental ürünler tercih edilmelidir. Hastaların volüm kısıtlamasının olup olmadığı da diğer bir parametredir. Kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi özellikle volüm kısıtlaması yapılması gereken hastalarda, düşük hacimli ve yüksek enerjideki ürünlerin kullanılması önemli olacaktır. Yaşlı hastalarda sık gözlenen durumlardan biri de konstipasyondur. Konstipasyon varsa çözünmeyen lif içeren bir besin seçmek, yoksa da standart bir besini veya çözünen lif içeren bir besin seçmek yeterli olacaktır.

Malnutrisyondan bahsederken hastalık ilişkili malnutrisyon ve hastalık olmadan olan malnutrisyon olarak iki gruptan bahsedilebilir. Hastalık ilişkili malnutrisyona inflamasyonun varlığı ya da yokluğu da önemli olacaktır. Akut hastalık ilişkili malnutrisyon genellikle hastanelerde yatan hastalarda gelişen malnutrisyon iken, kronik hastalık ilişkili malnutrisyonda ise kanser kaşeksisinden bahsedilebilir. Hastalık olmadan gelişen malnutrisyonda ise genellikle sosyo ekonomik sorunlar ve açlık sorumludur. 2018 yılında bir konsensüs raporu olarak yayınlana GLIM kriterlerinde malnutrisyonun tanımını yaparken 1 fenotipik kriter ile bir etyolojik kriterin olması gerektiği vurgulanmıştır. Fenotipik kriterler içerisinde düşük vücut kitle indeksi, kilo kaybı ve düşük kas kitlesi değişkenleri bulunurken, etyolojik kriterlerde inflamasyon ve besin alımında azalma gibi değişkenler bulunmaktadır.

Toplumdan malnutrisyon riski taşıyan hastalar kanser hastaları, pulmoner ve renal hastalıkları olan hastalar, kırılabilir ve yaşlılar, inflamatuvar hastalıkları olan hastalar, demans gibi progresif nörodejeneratif hastalıklara sahip hastalar ile birlikte herhangi bir hastalığı olmayıp sosyo ekonomik sebeplerle yeterli besine ulaşamayan kişilerdir.

ESPEN kılavuzunda hastaları malnutrisyon açısından değerlendirmek amacıyla çeşitli tarama testlerinin kullanılabilirliği önerisi yapılmıştır. Bu testler, yetişkin hastaların tarandığı hastane ve toplum taramalarında kullanılabilen BMI, istemsiz kilo kaybı ve akut hastalık etkisini sorgulayan "MUST" tarama testi, yine hastanede yatan hastalar için kullanılabilir olan, yetersiz beslenmiş ve yetersiz beslenme riski olanları belirleyen NRS-2002 ve yine gerek toplum gerekse poliklinik taramalarında kullanılabilen MNA testinin kısa formudur.

# KONUŞMA METİNLERİ

Tarama testleri sonrasında malnutrisyon riski bulunan hastalar tespit edilip, yukarıda bahsedilen GLIM kriterleri ile de malnutrisyon tanısı konulduktan sonra sıra malnutrisyonun tedavi edilmesine gelmektedir. Öncelikle hastaların oral alımlarının mümkün olup olmadığı kontrol edilmelidir. Oral alımda bir sorunu olmayan hastalara normal beslenmesinin yanına takviye amaçlı oral nutrisyon ürünlerini başlanabilir. Oral alımda problemi olup intakt bir gastrointestinal sistemi olan hastaların ise tüple beslenmesi düşünülmelidir. Eğer gastrointestinal sistem beslenme için uygun değilse (kısa bağırsak sendromu, intestinal obstrüksiyon, peritoneal karsinomatozis vb ) o zaman da parenteral beslenme düşünülmelidir. Parenteral nutrisyon, enteral nutrisyon ile birlikte de verilebilir. Bu tip beslenmeye tamamlayıcı nutrisyon adı verilmektedir. Hem ASPEN hem de ESPEN kılavuzlarında, kontraendikasyon olmadıkça medikal nutrisyon tedavisinde ilk tercih edilecek yolun enteral yol olduğu belirtilmektedir. Enteral nutrisyon kontraendike ise ya da tolere edilemiyorsa, 3-7 gün içerisinde parenteral nutrisyon başlanmalıdır (3) .

Oral nutrisyon ürünlerinden standart ürünlerin özelliklerinden bahsetmek gerekirse,

- Hammadde olarak doğal kaynaklardan elde edilirler (Mısır, soya, bitkisel yağlar,süt)
- Genel olarak temel ihtiyaçları karşılayabilirler
- Osmolaritesi kan osmolaritesine yakın olduğu için ek ozmotik yük oluşturmazlar.
- Böylece enteral beslenmenin en sık karşılaşılan ve beslenmeyi sekteye uğratan bulantı, gaz, ishal gibi tolerans problemleri için yüksek risk teşkil etmezler

Standart ürünlerin enerji içeriği arttırılmış olanları "Yüksek enerjili ürünler" olarak adlandırılır. >1.2 kcal/ml enerji içerirler. Standart ürünlerin içeriğindeki su miktarı azaltılıp içeriği yağdan zenginleştirilmiştir. >1.5 kcal/ml olan ürünlerin %50 si lipitlerden oluşmaktadır. Yüksek enerjili ürünler, sıvı içeriği azaltıldığından, **volüm problemi olan kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği olan** hastalarda tercih edilebilir. Ancak yüksek osmolaritede ürünler olduklarından, intolerans ve diyare gelişebilir. Enerji içeriği yüksek ürünler olduğu gibi, protein içeriği yüksek ürünler de bulunmaktadır. Bu **ürünler, katabolik süreçte olan**, yaşlı hastalarda ve ciddi malnutrisyonu olan hastalarda tercih edilmelidir.

Kabızlık özellikle ileri yaşta olan hastalarda, Alzheimer ve Parkinson'u olan hastalarda sık görülen bir problemdir. Malnutrisyonu olan kabızlık problemi de yaşayan hastalarda, lifli ürünler, fiber içeriği yüksek olan ürünler kullanılabilir.

Hastalık spesifik ürünlerin başında diyabetik ürünler gelmektedir. Kısa ve orta dönem çalışmalarda diyabetik enteral ürünlerin postbrandiyal kan şekerini, insülin düzeyini, ortalama kan glukoz değerlerini, kısa etkili insülin ihtiyacını ve HbA1c değerini düşürdüğü gözlemlenmiştir. Benzer şekilde karaciğer, böbrek ve pulmoner hastalıklar için de özel spesifik ürünler bulunmaktadır. Şu unutulmamalıdır ki, standart ürünler de, spesifik ürünlerin sağladığı protein ve kaloriyi sağlayabilir. Öncelikli hedefin hastanın beslenme ürünü kullanması olduğu unutulmamalıdır.

**İmmünonutrisyon ürünleri de son zamanlarda oldukça popüler ve tercih edilen ürünler arasındadır. Bunların arasında omega 3, nükleotidler, arjinin ve glutamin vardır. Özellikle cerrahi, travma, kanser, infeksiyon ve bası yarısından muzdarip hastalarda tercih sebebidirler. Yoğun bakımda özellikle sepsis durumunda arjinin, NO salgılanmasını arttırdığı için hipotansiyonu derinleştirebilir ve kullanılması önerilmez.**

ESPEN önerilerine bakılacak olursa immüno-nutrisyon ürünleri

Hastanın nutrisyonel durumundan bağımsız olarak peri-operatif dönemde; (Kanıt A)

- Major baş-boyun kanserli hastalar
- Malignensi nedeniyle özefagus ve üst abdominal cerrahi geçirecek hastalar
- Ciddi travmalı hastalarda
- Major abdominal cerrahi planlanan malnütre hastalar(Kanıt B)
- Yoğun bakım hastalarında; (Kanıt B)
- Ciddi sepsis olmayan (APACHE II < 15)

# KONUŞMA METİNLERİ

- ARDS hastaları
- Yanık hastaları önerilmektedir.

Hidroksi-metil butirat (HMB), esansiyel aminoasitlerden lösinin aktif bir metabolitidir. Özellikle kas ve immün sistem üzerine olumlu etkileri vardır. Kas kütlesini artırmakta ve yoğun egzersizde kas hasarını azaltmaktadır bu nedenle de sarkopenide önem arz etmektedir. HMB, miyofibriller protein sentezinde artışa yol açar, LDL kolesterolü azaltır, total kolesterolü azaltır, yara iyileşmesine yardımcı olur. Optimum doz 3gr/gün'dür. Sarkopenik yaşlılarda, kas yıkımını azalttığı, kas kütlesini arttırdığı, yara iyileşmesini de iyileştirdiği gösterilmiştir.

Sonuç olarak malnutrisyon yönetiminde en önemli basamak hastaları taramak ve malnutrisyon tanısını koymaktır. Çok çeşitli beslenme ürünleri olmasına rağmen, hastaların yeterli protein ve kalori desteğini aldığından emin olduğunda, ürün seçiminin peki bir önemi kalmamaktadır. Hastanede yatan tüm hastalar ve poliklinikte değerlendirilen tüm kırılğan hastalar ve yaşlı hastalar malnutrisyon açısından taramalı ve tedavi edilmelidir.

## Referanslar:

1. de Luis D, Guzman AL. Nutritional status of adult patients admitted to internal medicine departments in public hospitals in Castilla y Leon, Spain—a multi-center study. *European journal of internal medicine* 2006;17(8):556-60.
2. Robb L, Walsh CM, Nel M, Nel A, Odendaal H, van Aardt R. Malnutrition in the elderly residing in long-term care facilities: a cross sectional survey using the Mini Nutritional Assessment (MNA®) screening tool. *South African Journal of Clinical Nutrition* 2017;30(2):34-40.
3. (ESPEN Guideline on clinical nutrition in intensive care unit).

# KONUŞMA METİNLERİ

## GİNSENG

### MERVE GÜNER OYTUN

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, GERIATRI BİLİM DALI, ANKARA

Ginseng büyük kazık köklü, çok yıllık otsu bir bitkidir. Ginseng'in botanik ismi olan "Panax", Yunanca "tam iyileşme" anlamına gelen "pan akheia" kelimesinden gelmektedir (1). Panax ginseng (Kore ginsengi) ve Panax quinquefolius (Amerikan ginsengi) gibi türleri bulunmaktadır.

Ginsengdeki biyoaktif bileşikler, ginsenosid olarak adlandırılan yaklaşık otuz triterpen glikoziddir(2). Oral yolla alınan ginseng intestinal florada faz 1 reaksiyonlar sonucunda metabolize olur (3). K bileşeni, Compound K, olarak adlandırılan bileşen farmakolojik etkileri olan ana metabolittir. K bileşeninin kan absorpsiyonu, ginseng tozunun uygulanmasından 4 saat sonra başlar ve uygulamadan sonra maksimuma 9-14 saate ulaşır (4). Ginsenosidler karaciğerde sitokrom P-450'nin 3A4 izoformu yoluyla oksijenasyon yoluyla metabolize edilir ve enterohepatik dolaşıma girer. Atılım esas olarak dışkı yoluyla gerçekleşir ve ginsenosidlerin sadece %0,2-1,2'si bozulmadan idrarla atılır (5).

Bu bölüm, ginsengin pleiotropik etkilerini uyguladığı ana mekanizmaları özetlemektedir.

#### 1. İmmün Sistem

İmmün cevabın modülasyonunda görev alır. In vivo ve in vitro çalışmalarda farelerde b- lenfosit proliferasyonunu ve IL-2, IL-10 ve interferon-gamma üretimini uyardığı gösterilmiştir (6,7). Başka bir çalışmada farelerde natural killer hücrelerin sayısında artışa neden olduğu bulunmuştur (8). Artrit modeli oluşturulmuş ratlarda K bileşeninin hafıza B-hücrelerini, T hücreleri üzerindeki CD40L ekspresyonunu ve B hücreleri üzerinde CD40 ekspresyonunu baskılayarak anti-inflamatuvar etki gösterdiği öne sürülmüştür (9).

#### 2. Sinir Sistemi

Standardize %10-12 ginsenosid içeren P. Quinquefolius ekstraktının  $\beta$ -amiloid1-42 verilen farelerin beyinde kolin-asetiltransferazı indükleyerek artan asetilkolin üretimini arttırdığı ve sonuç olarak, bu hayvanlarda öğrenme ve hafıza işlevlerinde iyileşme olduğu öne sürülmüştür (10). Bir başka çalışmada ise Kore ginsengi etanol geri çekilmesi yaşayan sıçanlarda beyindeki dopamin seviyelerini artırarak anksiyete-benzeri davranışı engellemiştir (11). Yine başka bir fare çalışmasında Kore ginsenginin Nitrik Oksit üretimini baskılayarak antinosiseptik aktivitesi olduğu öne sürülmüştür (12). Hem iskemi-reperfüzyon hasarı yaşayan ratlarda hem de kardiyak hasar oluşturulmuş domuzlarda kardiyak performansı arttırdığı gösterilmiştir (13,14).

P. ginseng ve P. quinquefolius (0,05 mg/ml) özleri, bir insan plazması sisteminde hem antikoagülan hem de anti-platelet etkiler sergilemiştir (15). Bu etkiler, antikoagülan ve antitrombotik tedavisi altında ginseng takviyesi alan bireylerde ciddi kanama riskine ilişkin endişeleri artırmıştır.

Ginsenosidler, gintonin, ginsengden elde edilen ekstraktlar/fraksiyonlar ve ginseng içeren formüller, hücre ve hayvan modellerinde geniş çapta incelenmiş ve ginsengin, multipl sinyal yolu üzerinden Alzheimer hastalığının önlenmesi ve tedavisinde nöroprotektif etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak Alzheimer hastalığının önlenmesi ve tedavisinde ginsenosidlerin, gintonin ve diğer bileşenlerin moleküler hedefleri ve bağlanma yerleri belirsizliğini korumaktadır (16).

#### 3. Metabolizma

Ginseng'in hem lipid hem de glikoz metabolizması üzerinde faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir. Fermente kırmızı ginseng (8 hafta boyunca 150 mg/kg/gün), streptozotosin ile indüklenen diyabetik farelerde açlık kan şekeri seviyesini düşürmüştür ve serum insülini ve glikoz toleransını arttırmıştır (17). Bir başka çalışmada Kore ginsengi verilmiş ob/ob farelerinde kontrol ob/ob hayvanlarına kıyasla vücut ağırlığında ve kan glukoz seviyelerinde azalma izlenmiştir (18).

# KONUŞMA METİNLERİ

## 4. Kanser

Bazı prelinik çalışmalarda, P. ginseng'in, anjiyogenezin inhibisyonu ve apoptotik hücre ölümünün uyarılması dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla kanser büyümesine karşı koyduğu gösterilmiştir (19,20).

## 5. Hücre Stres Cevabı

Ginseng, ısı-şok protein ailesinin bir üyesi olan hem-oksjenaz-1'i (HO-1) indükleyerek antioksidan etki göstermiştir (21).

Yapılan bir derlemede yorgunluk için kullanılan ginsengin plaseboya üstün olduğu ve yan etkilerinin ise benzer olduğu vurgulanmıştır. Antioksidan stres, karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesi, mitokondriyal fonksiyonun uyarılması, nöroproteksiyon ve antiapoptozis ve nörotransmitter bozukluğunun düzenlenmesi yoluyla yorgunluk karşıtı etkilerin görüldüğü öne sürülmektedir (22).

### Yan etkiler:

Ginseng'in östrojenik etkileri nedeni ile mastalji ve vajinal kanama görülebilir (23,24).

Baş ağrısı ve gastrointestinal yan etkiler bildirilmiştir (25).

Yüksek dozda P. ginseng alan hastalarda, uykusuzluk, hipertansiyon, sinirlilik ve taşiaritmiler gibi merkezi sinir sistemi etkileri bildirilmiştir (25,26).

### Etkileşimler (2):

- Monoamino oksidaz inhibitörleri
- Progesteron
- Antikoagulan ve Antiplatelet
- Varfarin
- Kortikosteroidler
- Digoksin
- İmmunomodülatör tedavi alanlar
- Otoimmün hastalığı olanlar

### Toksik etkiler:

Hayvan çalışmalarında 5000 mg/kg dozunda 2 yıl kullanılması sonucunda toksik bir etkiye rastlanmamış ve non-neoplastik veya neoplastik lezyonlarda artış izlenmemiştir (27).

Teratojeniktir ve laktasyonda kullanılmamalıdır (28).

Özellikle Yaşlı hastalarda çoklu ilaç kullanımı ve bununla birlikte reçeteli ilaçların ve ginseng gibi bitkisel eş-zamanlı kullanımı, potansiyel olarak ciddi sonuçları olan risklerle ilişkilidir. En sık kullanılan kombinasyonları belirleyerek tüm sağlık çalışanlarının risk altındaki hastaların tanınması ve yönetimi konusunda bilgilendirilmesi gerekmektedir.

### Referanslar

1. Yun, Taik Koo. "Brief introduction of Panax ginseng CA Meyer." Journal of Korean medical science 16.Suppl (2001): S3-S5.
2. Mancuso, Cesare, and Rosaria Santangelo. "Panax ginseng and Panax quinquefolius: From pharmacology to toxicology." Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association vol. 107,Pt A (2017): 362-372. doi:10.1016/j.fct.2017.07.019
3. Wang, Huai-You, et al. "Bioactivity enhancement of herbal supplements by intestinal microbiota focusing on ginsenosides." The American journal of Chinese medicine 39.06 (2011): 1103-1115.
4. Lee, Jayeul, et al. "Studies on absorption, distribution and metabolism of ginseng in humans after oral administration." Journal of ethnopharmacology 122.1 (2009): 143-148.

# KONUŞMA METİNLERİ

5. Qi, Lian-Wen, et al. "Metabolism of ginseng and its interactions with drugs." *Current drug metabolism* 12.9 (2011): 818-822.
6. Wang, Meiqi, et al. "A proprietary extract from North American ginseng (*Panax quinquefolium*) enhances IL-2 and IFN- $\gamma$  productions in murine spleen cells induced by Con-A." *International Immunopharmacology* 4.2 (2004): 311-315.
7. Liou C.J., Huang W.C., Tseng J. Short-term oral administration of ginseng extract induces type-1 cytokine production. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2006;28:227-240.
8. Miller S.C., Ti L., Shan J. Dietary supplementation with an extract of North American ginseng in adult and juvenile mice increases natural killer cells. *Immunol. Invest.* 2012;41:157-170.
9. Chen J., Wang Q., Wu H., Liu K., Wu Y., Chang Y., Wei W. The ginsenoside metabolite compound K exerts its anti-inflammatory activity by downregulating memory B cell in adjuvant-induced arthritis. *Pharm. Biol.* 2016;54:1280-1288.
10. Shin K., Guo H., Cha Y., Ban Y.H., Seo da W., Choi Y., Kim T.S., Lee S.P., Kim J.C., Choi E.K., Yon J.M., Kim Y.B. Cereboost™, an American ginseng extract, improves cognitive function via up-regulation of choline acetyltransferase expression and neuroprotection. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2016;78:53-58.
11. Zhao Z., Kim Y.W., Wu Y., Zhang J., Lee J.H., Li X., Cho I.J., Park S.M., Jung D.H., Yang C.H., Kim S.C., Zhao R. Korean Red Ginseng attenuates anxiety-like behavior during ethanol withdrawal in rats. *J. Ginseng Res.* 2014;38:256-263.
12. Jung H.J., Choi H., Lim H.W., Shin D., Kim H., Kwon B., Lee J.E., Park E.H., Lim C.J. Enhancement of anti-inflammatory and antinociceptive actions of red ginseng extract by fermentation. *J. Pharm. Pharmacol.* 2012;64:756-762.
13. Luo P., Dong G., Liu L., Zhou H. The long-term consumption of ginseng extract reduces the susceptibility of intermediate-aged hearts to acute ischemia reperfusion injury. *PLoS One.* 2015;10:e0144733.
14. Lim K.H., Kang C.W., Choi J.Y., Kim J.H. Korean red ginseng induced cardioprotection against myocardial ischemia in Guinea pig. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2013;17:283-289.
15. Li C.T., Wang H.B., Xu B.J. A comparative study on anticoagulant activities of three Chinese herbal medicines from the genus *Panax* and anticoagulant activities of ginsenosides Rg1 and Rg2. *Pharm. Biol.* 2013;51:1077-1080.
16. Li, Jing et al. "Neuroprotective Potentials of *Panax Ginseng* Against Alzheimer's Disease: A Review of Preclinical and Clinical Evidences." *Frontiers in pharmacology* vol. 12 688490. 2 Jun. 2021, doi:10.3389/fphar.2021.688490
17. Jang S.H., Park J., Kim S.H., Choi K.M., Ko E.S., Cha J.D., Lee Y.R., Jang H., Jang Y.S. Red ginseng powder fermented with probiotics exerts antidiabetic effects in the streptozotocin-induced mouse diabetes model. *Pharm. Biol.* 2017;55:317-323.
18. Cheon J.M., Kim D.I., Kim K.S. Insulin sensitivity improvement of fermented Korean Red Ginseng (*Panax ginseng*) mediated by insulin resistance hallmarks in old-aged ob/ob mice. *J. Ginseng Res.* 2015;39:331-337.
19. Sagar S.M., Yance D., Wong R.K. Natural health products that inhibit angiogenesis: a potential source for investigational new agents to treat cancer-Part 1. *Curr. Oncol.* 2006;13:14-26.
20. Sagar S.M., Yance D., Wong R.K. Natural health products that inhibit angiogenesis: a potential source for investigational new agents to treat cancer-Part 2. *Curr. Oncol.* 2006;13:99-107.
21. Mancuso C., Barone E. The heme oxygenase/biliverdin reductase pathway in drug research and development. *Curr. Drug Metab.* 2009;10:579-594.
22. Jin, Ting-Yu et al. "Clinical and Preclinical Systematic Review of *Panax ginseng* C. A. Mey and Its Compounds for Fatigue." *Frontiers in pharmacology* vol. 11 1031. 17 Jul. 2020, doi:10.3389/fphar.2020.01031
23. Palmer B.V., Montgomery A.C., Monteiro J.C. Gin seng and mastalgia. *Br. Med. J.* 1978;1:1284
24. Greenspan E.M. Ginseng and vaginal bleeding. *JAMA.* 1983;249:2018.
25. Coon J.T., Ernst E. *Panax ginseng*: a systematic review of adverse effects and drug interactions. *Drug Saf.* 2002;25:323-344.
26. Kabalak A.A., Soyal O.B., Urfalioglu A., Saracoglu F., Gogus N. Menometrorrhagia and tachyarrhythmia after

# KONUŞMA METİNLERİ

using oral and topical ginseng. J. Womens Health (Larchmt.) 2004;13:830-833.

27. National Toxicology Program Toxicology and carcinogenesis studies of ginseng (CAS No. 50647-08-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies) Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser. 2011;567:1-149.
28. Seely D., Dugoua J.J., Perri D., Mills E., Koren G. Safety and efficacy of panax ginseng during pregnancy and lactation. Can. J. Clin. Pharmacol. 2008;15:e87-94.



# KONUŞMA METİNLERİ

## SELENYUM; ANTIOKSİDAN FONKSİYONU OLAN BİR ULTRA-ESER ELEMENT

MERVE HAFIZOĞLU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI AD. GERİATRİ BD.

Mineraller, tipik insan diyetinin %5'ini oluşturur ancak normal sağlıklı fonksiyonların yerine getirilebilmesi için gereklidirler. Mineraller; besinsel ihtiyaç miktarına göre makromineraler, eser (iz) elementler ve ultra-eser (ultra-iz) elementler olmak üzere 3 gruba ayrılır.

Makromineraler, günlük gereksinimin > 100 mg üstünde olduğu, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum ve fosfor gibi minerallerdir.

Eser (iz) elementler, günlük gereksinimin 1-100 mg arasında olduğu, bakır, florur, iyot, manganez ve çinkodur.

Ultra-eser (ultra-iz) elementler ise günlük gereksinimin < 1 mg altında olduğu, krom, selenyum, arsenik, bor, molibdenyum gibi elementlerdir.

**Selenyum**, birçok biyolojik fonksiyonu olan bir ultra-eser (ultra-iz) elementtir. İnsanlar için esansiyel bir mineraldir ve dışarıdan alınması zorunludur. Vücudumuzda birçok enzimin kofaktörüdür ve temel olarak antioksidan fonksiyonuyla bilinen bir elementtir. Diğer eser elementlere göre toksik doz aralığı daha dardır. Bu yüzden selenyum takviyesi, düşük selenyum alımı olan bireylerde faydalı olabileceği gibi normal veya yüksek selenyum alımı olanlarda zararlı olabilir [1].

Brezilya fıındığı, deniz ürünleri, böbrek, karaciğer ve kırmızı et selenyum ihtiva eder. Temiz içme sularında da bir miktar selenyum bulunur. Tahıllar ve tohumlardaki selenyum miktarı ise toprakta bulunan selenyum miktarına bağlıdır. Kabuklu kuruyemiş, tavuk, balık, hindi eti ve yumurtada da bol miktarda selenyum bulunur. Önerilen günlük selenyum alımı çocuklarda 20 mcg/gün iken yetişkinlerde 55-70 mcg/gün' dür [2]. Gelişme çağındaki çocuklarda, hamile ve emziren kadınlarda günlük selenyum ihtiyacı artmıştır.

Selenyum, hayvanlarda ve insanlarda seleno-sistein ve seleno-metionin olmak üzere 2 selenyum içeren aminoasit formunda bulunur. İnorganik formları (sodyum selenit, sodyum selenat) ise supplementlerde bulunan formudur [3].

Selenyum biyolojik etkilerini, yapısında biyolojik pH' da anyonik halde bulunan ve bu sayede elektron alışverişi yoluyla biyolojik redoks reaksiyonlarının gerçekleşmesini sağlayan selenosistein aminoasidi bulunduran selenoproteinler yoluyla göstermektedir. Bazı enzimlerin yapısında yer alan selenosistein, aslında sistein amino asidinde bulunan sülfür atomlarından birinin yerine selenyum atomu geçmesiyle ortaya çıkmaktadır [1].

30'dan fazla seleno-protein tanımlanmakla birlikte en iyi bilinenleri; antioksidan savunmada önemli rolü olan glutatyon peroksidaz, hücre büyümesi ve yaşamasının düzenlenmesinde rolü olan tioredoksin reduktaz, tiroid hormon sentezi için bir katalizör olan iyodotironin deiyodinaz, endoplasmik retikulumda yer alan selenoprotein F ve K, serumdaki selenyum taşıyıcısı olan selenoprotein P'dir. Glutatyon peroksidaz (GPx), güçlü bir serbest radikal olan hidrojen peroksidi suya dönüştürme reaksiyonunu katalize ederek organizmayı oksidatif hasardan korur. Glutatyon peroksidazın en az 7 izoenzimi tanımlanmış olmakla birlikte, en sık rastlanan formu GPx-1'dir ve vücutta selenyum deposu olarak görev yapar [4,5]. Tioredoksin reduktaz enzimi, peroksitleri detoksifiye eder ve transkripsiyon faktörlerinin indirgenmiş durumunu korur böylece hücre büyümesini düzenler. Bu etkisinden dolayı anti tümör tedavide hedef ajan olarak kullanılır [6]. İyodotironin deiyodinaz enzimi ise T4-T3 dönüşümünde rol alarak, tiroid hormonun hem aktif hem de inaktif edebilirler [7].

**Selenyum metabolizması:** Diyetle alınan selenyumun biyoyararlanımı %50' nin üzerindedir. Hayvansal kaynaklı

# KONUŞMA METİNLERİ

olan seleno-sisteinin emilim yolu net olarak bilinmemekle birlikte bitkisel kaynaklı olan seleno-metionin aktif bir şekilde ince bağırsaktan emilir. Suplementlerde bulunan inorganik form ise pasif olarak duodenumdan emilir. İnsan vücudunda selenyum, selenoproteinlerin bir bileşeni olarak bulunur. Seleno-sistein ve seleno-metionin selenyumunu açığa çıkarmak için katabolize olurlar. Seleno-metionin depo formu iken seleno-sistein selenyumun proteinlerde bulunan aktif formudur. Selenyum emilimi bireyin selenyum durumundan bağımsızdır. Selenyumun temel atılım yolu ise idrardır [8]. Vücuttaki düzeyi, serum, plazma ve idrarda selenyum konsantrasyonu ve eritrositlerde GPx enziminin aktivitesi olarak tayin edilmektedir. Selenyum miktarının kısa süreli değişimleri plazma ve idrar miktarı ile belirlenebilirken, uzun süreli durumu hakkında GPx konsantrasyonları ve saç, tırnaktaki selenyum konsantrasyonları bilgi verebilir. Yetişkinde tam kan selenyum seviyesi 57-340 ng/mL, serum veya plazma seviyesi ise 78-320 ng/mL olup vücuttaki toplam miktarı 20 mg'dır.

**Selenyum eksikliği:** Ciddi selenyum eksikliği iskelet kası disfonksiyonu ve kardiyomyopati ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte duygu-durum bozuklukları, bağışıklık sistemi fonksiyonlarında bozulma, makrositozis ve tırnak yatağında beyazlamaya sebep olabilmektedir. Ayrıca selenyum eksikliğinde, karaciğer nekrozu, katarakt, pankreatik hasar, hemolitik anemi, glanzmann trombastenisi, periodontal hastalık, kistik fibrozis, alkolik siroz, lejyoner hastalığı ve nörolojik dejeneratif hastalıkların gelişiminde de artmış risk söz konusudur [9].

TPN (total parenteral nutrisyon)'ye eklenen eser elementler içinde selenyumun yer almaması nedeniyle kronik TPN kullanımı da selenyum eksikliğine sebep olarak iskelet kası disfonksiyonuna ve kardiyomyopatiye sebep olabilir.

## Selenyumun klinik önemi:

**Selenyum - bağışıklık sistemi:** Selenyum, diğer dokulara oranla karaciğer, dalak ve lenf nodlarında daha yüksek miktarda bulunur. Bu da aslında bağışıklık sistemi üzerindeki rolünün indirekt kanıtıdır. Depo dokularda selenyum azaldığında hücresel bağışıklık sisteminde bozulma görülebilir bununla birlikte selenyum eksikliği olan bireylerde selenyum replasmanı yapılmasıyla NK (naturel killer) hücrelerinin fonksiyonlarında iyileşme görülmüştür [10,11]. HIV ile enfekte bireylerde, selenyum eksikliğinin azalmış CD4 hücre sayımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır [12]. Ayrıca selenyum, hepatit B ve C virüsü ile enfekte kişilerde karaciğer kanseri gelişim riskini azaltabilir.

COVID-19 ve diğer hücresel oksidatif streslere yanıt olarak, hücre apoptozisine sebep olan kalsiyum kanal blokleri TRPM2 (transient receptor potential melastatin 2)'nin üzerinde selenyumun inhibitör etkisi vardır. Bu da viral replikasyonun sebep olduğu hücre ölümünü engellemektedir [13].

**Selenyum - tiroid hastalıkları:** Vücut dokuları içerisinde selenyum konsantrasyonu en yüksek olan doku tiroid dokusudur. 3 farklı selenyum bağımlı iodo-tironin deiodinaz (tip 1, 2 ve 3) enzimi; T3, T4 ve diğer tiroid hormonu metabolitleri üzerindeki hareketleri sayesinde, tiroid hormonunu hem aktif hem de inaktif edebilir. Selenyum replasmanı ile birlikte otoimmün tiroiditi olan bireylerde inflamatuvar aktivitenin azaldığı ve TPO (tiroid peroksidaz) antikoru bulunan bireylerde post partum tiroidit riskinin azaldığı bilinmektedir [14]. Hashimoto tiroiditi ile takipli hastalarla yapılan çalışmalarda, başlangıç anti-TPO seviyeleri ne kadar yüksekse selenyum takviyesi ile anti-TPO seviyelerindeki düşüşün o kadar fazla olduğu gösterilmiştir [15]. Endemik guatr bölgelerinde yaşayan bireylerde ise selenyum ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin düşüklüğü gösterilerek, iyot suplementasyonu sonrasında selenyum suplementasyonunu öneren çalışmalar da mevcuttur [16].

**Selenyum - kanser ilişkisi:** Hayvan modellerinde selenyumun tümörögenезisi inhibe ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur ancak gereğinden fazla alımlarda anti-tümöröjenik mekanizmalar olumsuz etkilenebilmektedir [17]. Epidemiyolojik insan çalışmalarında ve hayvan çalışmalarında gösterilen selenyumun kanserden potansiyel koruyucu etkisi; kanser mortalitesi ve insidansı üzerine yapılan randomize kontrollü çalışmalarda net olarak gösterilememiştir [18-20]. Selenyum alımı ve prostat kanseri arasındaki ilişki ise biraz karmaşıktır. 15 çalışmanın incelendiği metaanalizde, kan selenyum düzeylerinin prostat kanseri gelişim riski ile ilişkisi olmadığı ancak ayak tırnağı örneklerinden ölçülen selenyum seviyesinin prostat kanseri gelişim riski ile ilişkisi olmadığı ancak ayak tırnağı örneklerinden selenyum seviyelerinin düşük agresif hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [21]. Ancak ayak tırnağı örneklerinden

# KONUŞMA METİNLERİ

ölçülen selenyum ve plazma selenoprotein P düzeylerinin prostat kanseri ile ilişkili olmadığını bildiren araştırmalar da vardır [22,23]. Aynı şekilde ürotelyal tümörlerle yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar vardır. Yüksek serum selenyum konsantrasyonlarının düşük mesane kanseri riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi selenyumun tek başına veya E vitamini ile kombine kullanımının kemoprevensiyonda rolü olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [24,25]. Yine mesane kanseri ile takipli hastaların 18 aylık takiplerinde serum selenyum seviyesinin hastalığın nüksü ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir [26]. Cilt kanserinde ise selenyum takviyesinin faydası gösterilememiştir [27]. Düşük selenyum alımının özafagus kanseri ve mide kanseri riskini artırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [28,29]. Bununla birlikte kanserli olgularda antioksidan suplementasyonun kemoterapi ve radyoterapi ile etkileşimi ve rutin kullanımı ile ilgili bir fikir birliği de bulunmamaktadır.

**Selenyum - kardiyovasküler hastalıklar:** Seleno-protein bağımlı bir enzim olan glutatyon peroksidaz, E vitamini ile birlikte çalışarak hidrojen peroksid ve oksidatif molekülleri azaltarak anti-oksidatif etki yapar ve böylece lipid membranları korur, düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonunu ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. Bu etkiyle selenyum replasmanının aterosklerotik hastalıklara karşı koruyucu rolünden bahsedilebilir [30,31]. Keshan hastalığı ise selenyum eksikliği sebebi ile oluşan, çocuklarda ve doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen endemik bir kardiyomyopati türüdür. Bu hastalar selenyum replasmanına dramatik yanıt verirler [32].

**Selenyum - glukoz metabolizması:** Hayvanlar üzerinde düşük doz selenyumun glukoz metabolizması üzerine olumlu etkisi gösterilmekle birlikte aynı etki insanlarda gösterilememiştir. Tam tersi etkiyle uzun dönem selenyum takviyesinin tip2 DM (diyabetes mellitus) gelişim riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur [33]. Mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte, bu durumun selenyumun glukagon ve insülin like growth faktör-1 (IGF-1) üzerine etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir [34]. Ancak bununla birlikte antioksidan bir mineral olan selenyum yetersizliğinde, superoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi oksidatif stres markerları aktivitelerindeki azalmanın diyabete yol açabileceği de bildirilmektedir [35].

Literatürde selenyum eksikliğinin astım, alzheimer hastalığı ve infertilite ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [36].

## **Selenyum toksisitesi:**

Selenyum toksisitesinin klinik belirtileri bulantı, kusma, diyare, saç dökülmesi, tırnak değişikliği, mental durum değişikliği, görme kaybı, sarımsak kokulu solunum ve periferik nöropati olarak sayılabilir. Kranial görüntüleme de 'reversible posterior ensefalopati sendromu' na benzer bir durum görülebilir [37].

## **KAYNAKLAR**

1. Rayman MP. The importance of selenium to human health. Lancet 2000;356:233-41.
2. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academies Press, Washington DC, 2000.
3. Levander OA, Burk RF. Selenium. In: Present knowledge in nutrition, Ziegler EE, Filer LJ Jr (Eds), ILSI Press, Washington, DC 1996. p.320.
4. Utomo A, Jiang X, Furuta S, Yun J, Levin DS, Wang YC, Desai KV, Green JE, Chen PL, Lee WH. Identification of a novel putative non-selenocysteinecontaining phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (NPGPx) essential for alleviating oxidative stress generated from polyunsaturated fatty acids in breast cancer cells. J Biol Chem 2004;279:43522-9.
5. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. Public Health Nutr 2001;4:593-9.
6. Hashemy S, Ungerstedt J, Zahedi Awal F, Holmgren A. Motexafin gadolinium, a tumor-selective drug targeting thioredoxin reductase and ribonucleotide reductase. J Biol Chem 2006;281:10691-7.
7. Köhrle J. The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action. Cell Mol Life Sci 2000;57:1853-63.
8. Thomson C, Robinson M. Selenium. In: Encyclopedia of food science, food technology, and nutrition, Macrae R,

# KONUŞMA METİNLERİ

Robinson RK, Sadler MJ (Eds), Academic Press, London 1993. p.4014.

9. Massoure PL, Camus O, Fourcade L, Simon F. Bilateral leg oedema after bariatric surgery: A selenium-deficient cardiomyopathy. *Obes Res Clin Pract* 2017; 11:622.
10. Spallholz JE, Boylan LM, Larsen HS. Advances in understanding selenium's role in the immune system. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 587:123.
11. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, et al. Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells. *Biol Trace Elem Res* 1994; 41:115.
12. Look MP, Rockstroh JK, Rao GS, et al. Serum selenium versus lymphocyte subsets and markers of disease progression and inflammatory response in human immunodeficiency virus-1 infection. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56:31.
13. Fakhrolmobasheri M, Nasr-Esfahany Z, Khanahmad H, Zeinalian M. Selenium supplementation can relieve the clinical complications of COVID-19 and other similar viral infections. *Int J Vitam Nutr Res.* 2021 Jun;91(3-4):197-199. doi: 10.1024/0300-9831/a000663
14. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2007; 17:609.
15. Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat I, Dogan I. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *JEndocrinol* 2006;190:151-6.
16. Hess SY. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:117-32.
17. Combs GF Jr, Gray WP. Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacol Ther.* 1998;79(3):179.
18. Clark LC, Fed Proc. The epidemiology of selenium and cancer. 1985;44(9):2584.
19. Combs GF Current evidence and research needs to support a health claim for selenium and cancer prevention. *Jr J Nutr.* 2005;135(2):343.
20. Vinceti M, Dennert G, Crespi CM, Zwahlen M, Brinkman M, Zeegers MP, Horneber M, D'Amico R, Del Giovane C. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014
21. Allen NE, Travis RC, Appleby PN, Albanes D, Barnett MJ, Black A, Bueno-de-Mesquita HB, Deschasaux M, Galan P, Goodman GE, Goodman PJ, Gunter MJ, Heliövaara M, Helzlsouer KJ, Henderson BE, Herberg S, Knekt P, Kolonel LN, Lasheras C, Linseisen J, Metter EJ, Neuhauser ML, Olsen A, Pala V, Platz EA, Rissanen H, Reid ME, Schenk JM, Stampfer MJ, Stattin P, Tangen CM, Touvier M, Trichopoulou A, van den Brandt PA, Key TJ. Selenium and Prostate Cancer: Analysis of Individual Participant Data From Fifteen Prospective Studies. Endogenous Hormones, Nutritional Biomarkers and Prostate Cancer Collaborative Group *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(11).
22. Outzen M, Tjønneland A, Hughes DJ, Jenab M, Frederiksen K, Schomburg L, Morris S, Overvad K, Olsen A. Toenail selenium, plasma selenoprotein P and risk of advanced prostate cancer: A nested case-control study. *Int J Cancer.* 2021;148(4):876.
23. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm EB, et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1219- 24.
24. Kellen E, Zeegers M, Buntinx F. Selenium is inversely associated with bladder cancer risk: a report from the Belgian case-control study on bladder cancer. *Int J Urol.* 2006;13(9):1180.
25. Lotan Y, Goodman PJ, Youssef RF, Svatek RS, Shariat SF, Tangen CM, Thompson IM Jr, Klein EA. Evaluation of vitamin E and selenium supplementation for the prevention of bladder cancer in SWOG coordinated SELECT. *J Urol.* 2012 Jun;187(6):2005-10.
26. Goossens ME, Buntinx F, Joniau S, Ackaert K, Ameye F, Billiet I, Braeckman J, Breugelmans A, Darras J, Dilen K, Goeman L, Kellen E, Tombal B, Van Bruwaene S, Van Cleynbreuge B, Van der Aa F, Vekemans K, Van Poppel H, Zeegers MP. Designing the selenium and bladder cancer trial (SELEBLAT), a phase III randomized chemoprevention study with selenium on recurrence of bladder cancer in Belgium. *BMC Urol.* 2012;12:8.
27. Vinceti M, Filippini T, Del Giovane C, Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, Zeegers MP, Horneber M, D'Amico R, Crespi CM. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1:CD005195.

# KONUŞMA METİNLERİ

28. Mark SD, Qiao YL, Dawsey SM, Wu YP, Katki H, Gunter EW, Fraumeni JF Jr, Blot WJ, Dong ZW, Taylor PR. Prospective study of serum selenium levels and incident esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(21):1753.
29. Steevens J, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Schouten LJ. Selenium status and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes: the Netherlands cohort study. *Gastroenterology.* 2010;138(5):1704.
30. Loscalzo J. Keshan disease, selenium deficiency, and the selenoproteome. *N Engl J Med* 2014; 370:1756.
31. Chen S, Jin X, Shan Z, et al. Inverse Association of Plasma Chromium Levels with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Case-Control Study. *Nutrients* 2017; 9.
32. Observations on effect of sodium selenite in prevention of Keshan disease. *Chin Med J (Engl)* 1979; 92:471.
33. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, Cappuccio FP, Ceriello A, Reid ME. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;147(4):217.
34. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet.* 2012;379(9822):1256.
35. Kornhauser C, Garcia-Ramirez JR, Wrobel K, Pérez-Luque EL, Garay-Sevilla ME, Wrobel K. Serum selenium and glutathione peroxidase concentrations in type 2 diabetes mellitus patients. *Primary Care Diabetes.* 2008;2(2):81-5.
36. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr* 2001;4:593-9.
37. Rae W, Kitley J, Pinto A. Selenium Toxicity Associated With Reversible Leukoencephalopathy and Cortical Blindness. *JAMA Neurol* 2018; 75:1282.

# KONUŞMA METİNLERİ

## MANTLE HÜCRELİ LENFOMADA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ MÜFİDE OKAY ÖZGEYİK

ESKİŞEHİR ŞEHİR HASTANESİ, HEMATOLOJİ KLİNİĞİ, ESKİŞEHİR, TÜRKİYE

Mantle hücreli lenfoma (MCL) başlangıç tedavisinde konsolidasyon amaçlı otolog kemik iliği transplantasyonu (KİT) kullanılabilir.

Konsolidasyon tedavisi, başlangıç tedavisine alınan parsiyel yanıt veya tam yanıtı pekiştirmek, remisyon süresini uzatmak amacıyla kullanılan ek tedavidir. Otolog KİT MCL'da sıklıkla kullanılan konsolidasyon tedavisi yöntemidir.

R-CHOP, R-CVP, BR gibi konvansiyonel tedavi alan hastalarda Otolog KİT ile sonuçlar daha iyiyken, başlangıç tedavisinde daha yoğun kemoimmünoterapi kullanılan (R-hyperCVAD, Sitarabin, MTX) hastalarda faydası gösterilememiştir (1).

Konvansiyonel kemo-immünoterapi alan hastalarda Otolog KİT önerilir. İleri evre MCL vakalarında otolog KİT kü-ratif olmayıp, konvansiyonel kemoterapiye göre genel sağkalım (GS) avantajı sağlamamıştır (2-4). 5- yıllık GS oranları %50-%75 arasında değişim göstermiştir (5-10). Otolog KİT öncesi tam yanıtı ulaşan hastalarda, pozitif PET'i olan veya MRD pozitif hastalara göre sonuçların daha iyi olduğu görülmüştür (11).

Prospektif bir çalışmada, 122 hasta, ileri evre MCL (<65 yaş) hastası CHOP veya benzeri indüksiyon tedavisinden sonra otolog KİT veya interferon alfa ile idame tedavi kollarına ayrılmıştır. Ortanca izlem süresi 25-34 ay, ortanca PFS'in KİT yapılan grupta belirgin daha uzun olduğu görülmüştür (39 vs 17 ay). 2-yıllık GS'da ise anlamlı fark saptanmamıştır (%86 vs %82) (12).

Tek merkezli Faz 2 yapılan bir çalışmada, 3 siklus BR ve 3 siklus rituksimab-sitarabin verilen 23 transplant uygun MCL'lı hasta, otolog KİT yapılmış. Tam yanıtı %75 oranında KİT öncesi ulaşılmış, çalışma sonunda %96 tam yanıtı ulaşılmış. KİT'ten sonra 15 hasta MRD için değerlendirilmiş, %93'ünde MRD negatifliği sağlanmış. Ortanca 13 ay izlemden sonra PFS ve GS ikisi de %96 saptanmış (13).

Tek merkezli retrospektif yapılan bir çalışmada 118 hastanın otolog KİT sonuçları değerlendirilmiş, 5-yıllık GS ve PFS oranı %57 ve %48 olarak saptanmıştır. Mantle Hücreli Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (MIPI) KİT'ten sonra sağkalımı belirleyen en önemli prediktif faktör olarak bulunmuştur (hazard ratio [HR] 3.5; 95% CI 2.1-6.0). KİT'ten önce verilen rejimin intensitesi KİT'ten sonraki sağkalım üzerine etkili bulunmamıştır (14).

### Kaynaklar:

1. LaCasce AS, Vandergrift JL, Rodriguez MA, Abel GA, Crosby AL, Czuczman MS, Nademanee AP, Blayney DW, Gordon LI, Millenson M, Vanderplas A, Lepisto EM, Zelenetz AD, Niland J, Friedberg JW. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database. Blood. 2012;119(9):2093.
2. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Szymczyk M, Bouabdallah R, Kneba M, Hallek M, Salles G, Feugier P, Ribrag V, Birkmann J, Forstpointner R, Haioun C, Hänel M, Casasnovas RO, Finke J, Peter N, Bouabdallah K, Sebban C, Fischer T, Dührsen U, Metzner B, Maschmeyer G, Kanz L, Schmidt C, Delarue R, Brousse N, Klapper W, Macintyre E, Delfau-Larue MH, Pott C, Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling M, European Mantle Cell Lymphoma Network. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet. 2016;388(10044):565.
3. Ketterer N, Salles G, Espinouse D, Dumontet C, Neidhardt-Berard EM, Moullet I, Bouafia F, Berger F, Felman P, Coiffier B. Intensive therapy with peripheral stem cell transplantation in 16 patients with mantle cell lymphoma. Ann Oncol. 1997;8(7):701.

# KONUŞMA METİNLERİ

4. Freedman AS, Neuberg D, Gribben JG, Mauch P, Soiffer RJ, Fisher DC, Anderson KC, Andersen N, Schlossman R, Kroon M, Ritz J, Aster J, Nadler LM. High-dose chemoradiotherapy and anti-B-cell monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in mantle-cell lymphoma: no evidence for long-term remission. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):13.
5. Hoster E, Klapper W, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Walewski J, van Hoof A, Trneny M, Geisler CH, Di Raimondo F, Szymczyk M, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Hallek M, Forstpointner R, Pott C, Ribrag V, Doorduijn J, Hiddemann W, Dreyling MH, Unterhalt M. Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1338.
6. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, Eriksson M, Nordström M, Kimby E, Boesen AM, Kuittinen O, Lauritzsen GF, Nilsson-Ehle H, Ralfkiaer E, Akerman M, Ehinger M, Sundström C, Langholm R, Delabie J, Karjalainen-Lindsberg ML, Brown P, Elonen E, Nordic Lymphoma Group. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood.* 2008;112(7):2687.
7. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Jerkeman M, Rätty R, Andersen NS, Pedersen LB, Eriksson M, Nordström M, Kimby E, Bentzen H, Kuittinen O, Lauritzsen GF, Nilsson-Ehle H, Ralfkiaer E, Ehinger M, Sundström C, Delabie J, Karjalainen-Lindsberg ML, Brown P, Elonen E, Nordic Lymphoma Group. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol.* 2012 Aug;158(3):355-62.
8. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, Cheson BD, Hurd DD, Bartlett NL, Lacasce AS, Blum KA, Byrd JC, Kelly M, Stock W, Linker CA, Canellos GP. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6101.
9. Ketterer N, Salles G, Espinouse D, Dumontet C, Neidhardt-Berard EM, Moullet I, Bouafia F, Berger F, Felman P, Coiffier B. Intensive therapy with peripheral stem cell transplantation in 16 patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol.* 1997;8(7):701.
10. Freedman AS, Neuberg D, Gribben JG, Mauch P, Soiffer RJ, Fisher DC, Anderson KC, Andersen N, Schlossman R, Kroon M, Ritz J, Aster J, Nadler LM. High-dose chemoradiotherapy and anti-B-cell monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in mantle-cell lymphoma: no evidence for long-term remission. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):13.
11. Kolstad A, Laurell A, Jerkeman M, Grønabæk K, Elonen E, Rätty R, Pedersen LB, Loft A, Bogsrud TV, Kimby E, Hansen PB, Fagerli UM, Nilsson-Ehle H, Lauritzsen GF, Lehmann AK, Sundstrom C, Karjalainen-Lindsberg ML, Ralfkiaer E, Ehinger M, Delabie J, Bentzen H, Schildt J, Kostova-Aherdan K, Frederiksen H, Brown P, Geisler CH, Nordic Lymphoma Group. Nordic MCL3 study: 90Y-ibritumomab-tiuxetan added to BEAM/C in non-CR patients before transplant in mantle cell lymphoma. *Blood.* 2014 May;123(19):2953-9.
12. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, Metzner B, Truemper L, Reiser M, Steinhauer H, Boiron JM, Boogaerts MA, Aldaoud A, Silingardi V, Kluin-Nelemans HC, Hasford J, Parwaresch R, Unterhalt M, Hiddemann W. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood.* 2005;105(7):2677.
13. Armand P, Redd R, Bsat J, Mayuram S, Giardino A, Fisher DC, LaCasce AS, Jacobson C, Davids MS, Brown JR, Weng L, Wilkins J, Faham M, Freedman AS, Joyce R, Jacobsen ED. A phase 2 study of Rituximab-Bendamustine and Rituximab-Cytarabine for transplant-eligible patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2016 Apr;173(1):89-95.
14. Budde LE, Guthrie KA, Till BG, Press OW, Chauncey TR, Pagel JM, Petersdorf SH, Bensinger WI, Holmberg LA, Shustov AR, Green DJ, Maloney DG, Gopal AK. Mantle cell lymphoma international prognostic index but not pretransplantation induction regimen predicts survival for patients with mantle-cell lymphoma receiving high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2011;29(22):3023.

# KONUŞMA METİNLERİ

## GAUCHER HASTALIĞI

MURAT ALADAĞ

MALATYA TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Gaucher Hastalığı(GH), lizozomal enzim olan  $\beta$ -glukoserebrosidaz aktivitesindeki genetik eksiklik sonucu gelişen ve otozomal resesif olarak aktarılan sık görülen bir glikolipid depo hastalığıdır. Monosit ve makrofajların lizozomları içinde glukoserebrosid birikerek Gaucher hücresi denen büyük, birikintiler taşıyan hücreler oluşur; bunlar kemik iliği, dalak, karaciğer gibi birçok organı infiltre ederek multisistemik semptomlara yol açarlar. Nörolojik komponentin olup(GH2, GH3), olmamasına(GH1) göre 3 klinik alt tipi tarif edilmiştir. Tip1 GH en sık gözlenen alt tiptir. Hepatosplenomegali, trombositopeni ve kemik ağrıları en sık gözlenen klinik bulgulardır. 1991'den beri etkili ve emniyetli şekilde enzim yerine koyma tedavisi mevcuttur. Erken ve optimal dozda tedavi ile hastalık ilerlemesi durur ve viseral organ büyümesi ve hematolojik anormalliklerde gerilemeye yol açar. Biz bu derlemede GH'nın tanı, tedavi ve takibiyle ilgili güncel detaylı bilgiler vereceğiz.

**Anahtar Kelimeler:** Gaucher hastalığı; splenomegali; trombositopeni; glukoserebrosidaz



# KONUŞMA METİNLERİ

## GEBELİK VE VENÖZ YETMEZLİK

MURAT ALAN

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TEPECİK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

Gebelik, 10 aya kadar bir süreyi kapsayan ve tombozu kolaylaştırıcı bir durumdur. Hamile kadınlar, gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında daha yüksek VTE insidansına sahiptir. Hamile kadınlar, venöz tromboemboli sonrası gelişebilecek pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, pnömoni, ventilatör bağımlılığı, kanama ve sepsis açısından postoperatif komplikasyonlara daha yatkındırlar. Son yirmi yılda, venöz tromboemboli tedavisinde önemli değişiklikler olmuştur. VTE için risk faktörlerini anlamak, hastaların riskini en aza indirmek için daha iyi danışmanlık yapmamızı sağlayacaktır. Bu derlemenin amacı gebe hastalarda venöz tromboemboli tanısı, tedavisi ve önlenmesi ile ilgili güncellemeleri gözden geçirmektir.

Venöz tromboembolizm insidansı 1000 gebelik başına 0.76 ila 1.72 olarak tahmin edilmektedir. Venöz tromboembolizm tüm anne ölümlerinin üçte birini oluşturur. Venöz tromboemboliden ötürü ölümlerin birçoğu gecikmiş tanı, gecikmiş veya yetersiz tedavi ve yetersiz tromboprofilaksi oluşturur. Yüksek venöz basınç, venöz yetmezlik sendromunda ortaya çıkan ödem, dokuda protein birikimi, damar cidarında fibrin birikimi, alyuvarların damar dışına çıkması, bozulmuş arteriyel akım ve diğer lokal rahatsızlıklar gibi birçok problemden sorumludur. Venöz hastalıklar, kozmetik olarak sorun yaratan telenjektazilerden ağırlı variköz venlere ve hatta ciddi venöz yetmezlik nedeniyle gelişen cilt ülserlerine kadar değişik formlarda ortaya çıkabilir.

### Gebelikte venöz tromboembolizm için risk faktörleri

RİSK PUANI DEĞERLENDİRİLMESİ	PUAN
<b>Mevcut olan risk faktörleri</b>	
Major cerrahiyle ilgisi olmayan geçirilmiş VTE öyküsü	4
Major cerrahi sonrası VTE öyküsü	3
Bilinen yüksek riskli trombofili	3
Medikal eşlik eden kronik hastalıklar	3
1.Derece akrabada tetiklenmemiş yada estrogen ilişkili VTE	1
VTE olmaksızın bilinen düşük risk trombofili varlığı	1
>35yaş	1
Obesite ; Gebelik başlangıcı vücut kitle indeksi >30kg/m <sup>2</sup>	1
Obesite ; Gebelik başlangıcı vücut kitle indeksi >40kg/m <sup>2</sup>	2
Parite>3	1
Sigara içiciliği(>10adet/gün)	1
Büyük variköz ven varlığı	1
<b>OBSTETRİK RİSK FAKTÖRLERİ</b>	
Mevcut gebelikte preeklampsi varlığı	1
Üremeye yardımcı tekniklerin kullanılması	1
Çoğul gebelik	1
Eylemde Sezaryen ile doğum	2
Elektif sezaryen ile doğum	1
Operasyonel doğum	1
Uzamış doğum eylemi(>24 saat)	1
Postpartum kanama (1lt den fazla transfüzyon ihtiyacı)	1
Preterm doğum(<37 hafta)	1
Ölü doğum	1
<b>GEÇİCİ RİSK FAKTÖRLERİ</b>	
Gebelikte ve doğumda epizyotomi hariç appendektomi ,tubal ligasyon vb müdahaleler	3
Hiperemezis Gravidarum	3
Ovarian Hiperstimulasyon Sendromu	4
Mevcut sistemik enfeksiyon	1
3 günden fazla süren immobilizasyon , dehidratasyon	1
4 saati aşan uzun süreli yolculuk veya uçak yolculuğu	1

# KONUŞMA METİNLERİ

## Klinik

Derin ven trombozu , sol iliyak ven üzerindeki sıkıştırıcı etkilerin şiddetlenmesinden dolayı sol bacakta sıklıkla ileofemoral venlerdedir. Ayakta kalma ve egzersiz gibi alt ekstremitedeki basıncı arttıran olaylar ile venlerdeki hasar ve cilt değişiklikleri artar. Semptomlar varislerde ağrı, yorgunluk ve ağırlık hissi başlıca semptomlardır. Kozmetik bozukluk hastaların önemli bir kısmında şikâyet nedenidir. Venöz yetmezlik en çok cilt ve ciltaltı dokuyu etkiler. Venöz yetmezlik nedeniyle ciltte önemli değişiklikler meydana gelebilir ve hemosiderin depolanması başlar, buna bağlı ciltte hiperpigmentasyon, telenjektazi ,varis pakelerinin ortaya çıkması, alt ekstremitede baskı ve ağırlık hissi, ödem ve ısı artışı gelişir. Bunu kaşıntılı ve akıntılı dermatit takip eder ve tedavi edilmezse venöz ülser oluşumuna kadar ilerleyebilir.

## TEDAVİ

**Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH):** Özellikle gebe hastalarda tromboz profilaksisi ve tedavisinde tercih edilen en iyi rejimdir. Standart heparine oranla daha homojen molekül ağırlıklı olması, yarılanma ömrünün uzun olması ve potansiyel olarak daha az yan etkiye sahip olması nedeniyle hamilelik sırasında kullanım için umut verici görünüyor. Düşük molekül ağırlıklı heparin plasentayı geçemez ve bu nedenle bu ilaçlarla teratojenез veya fetal kanama olasılığı yoktur. Aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanı, ilk önce bolus enjeksiyonundan altı saat sonra ölçülür. Plazma heparin düzeyleri gebelik boyunca birkaç haftada bir ve son 10 haftada daha sık izlenmelidir. Düşük moleküler ağırlıklı heparine karşı cilt alerjisi reaksiyonları nadirdir ve pruritus, ürtiker kızarıklıklar, eritemli plaklar ve nadiren cilt nekrozu içerir. Bazı çalışmalar heparinin artmış düşük ve prematüre insidansı ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Heparinin indüklediği osteopeni gebelikte bildirilmekle birlikte bu durum oldukça nadirdir ve bu durum reversibldir. Gebelik sırasında heparin ile uzun süreli terapi gören kadınların kemik yoğunluğunda azalma olabileceğini ancak gelecekte kırıklara yatkın olup olmadıkları bilinmemektedir.

Hamilelik boyunca **varfarin** kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer hamilelik sırasında varfarin kullanılıyorsa, hastalar fetüs üzerindeki olası olumsuz etkiler konusunda tamamen bilgilendirilmelidir. Warfarin embriyopatisi ilk trimesterde kullanılmasıyla ortaya çıkmakta , orta yüz hipoplazisi, oftalmolojik anomalilikler, lekelenmiş kondral kalsifikasyon, skolyoz, kısa proksimal ekstremiteler ve kısa falankslar ile karakterizedir. İkinci trimesterde ve üçüncü trimesterde erken dönemde warfarin kullanımı fetal intrakranyal hemoraji , şizensefali plasental patolojilerle ilişkilidir. Mekanik kalp kapakçıkları olan kadınlar, heparin alırken nüksleri olan kişiler ve heparin tedavisine kontrendikasyon olan hastalar gibi belirli hastalar için gebelik sırasında varfarin kullanımını önermektedir.

**Trombolitik tedavi** uygulanan DVT hastalarında kronik venöz yetmezliğin daha nadir izlendiğine dair deliller olmakla birlikte bu tedavi pek tercih edilmemektedir. Hamilelikte trombolitik tedavi ile ilgili deneyim sınırlı olmasına rağmen, posttrombotik sendrom riskini azaltmasının yanısıra masif pulmoner emboli olan hastalarda trombolitik ajanların kullanımı hayat kurtarıcı olabilir. Trombolitik tedavinin plasental bozuklara neden olacağına dair endişeler vardır.

## Doğum sırasında ve doğum sırasında antikoagülan tedavi.

Gebeliğin sonunda antikoagülasyonun yönetimi zor, sorunları öngörülebilir olmamakla birlikte hem vajinal doğum hem de sezaryen sırasında antikoagülasyona bağlı hematoma meydana gelebilir ancak vajinal doğum sırasında maternal kanama riski minimaldir. Bu tür hastalarda eğer çok ciddi risk oluşturacaksa , spinal hematoma riski nedeniyle nöraksiyel anestezi kullanılmamalıdır. Ancak bu problem elektif doğum indüksiyonu veya sezaryende cerrahi zamanlama yapılarak üstesinden gelinebilir. Her iki durumda da spinal anestezi, son dozda uygulanmasından 6 saat sonra yapılabilir. Nöraksiyel bir blokaj uygulanmasından sonra hasta normal aktif parsiyel tromboplastin zamanı ile takip edilmelidir. Profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin başlaması epidural kateter çıkarıldıktan sonra en az 12 saat sonra başlanabilir. Oluşabilecek komplikasyonları önlemek için hastalara düzenli uterus kasılmalarının başlangıcında heparini bırakmalarını söylemek gerekir. Bölgesel anestezi kullanma kararı, spinal hematoma küçük fakat kesin riski bölgesel anestezinin yararlarına karşı ağırlıklı olarak bireysel bazda belirlenmelidir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı normal olduğunda ve heparin işlem öncesi dört ila altı saat içerisinde uygulanmadığında, bölgesel anestezinin kontrendike değildir. Bu hastalarda sezaryen sırasında kan kaybı belirgin şekilde artmamıştır. Protamin sülfat, doğum esnasında belirgin şekilde uzatılmış aktive kısmi tromboplastin sü-

# KONUŞMA METİNLERİ

releri veya supratteyopik plazma heparin seviyeleri olan hastalara uygulanabilir. İlk Enjeksiyondan 6 saat sonra ölçülen aktive kısmi tromboplastin süresi kontrol edilerek doğuma kadar günde tek doz veya bölünmüş halde iki doz heparin ardından doğumun planlanmasından itibaren 6 saat heparinin kesilmesi sonrasında postpartum derin ven trombozu veya pulmoner emboliyi önlemek için 5 ila 10 gün boyunca damar içi heparin takiben en az 3 ay boyunca varfarin kullanımı önerilmektedir.

## Gebelik sonlarında pulmoner emboli yönetimi ve doğum

Hasta aktif travaya geçmekte veya acil bir sezaryen düşünülür ise heparin hemen durdurulmalıdır. Hasta tamamen antikoagülan haldeyse sezaryen yapılmamalıdır; bu kontrol edilemeyen kanama ve maternal ölümlerle sonuçlanabilir. Devasa pulmoner emboli bulunan gebe hastanın tedavisi hızlandırılmış sezaryen doğumunu gerektirir; doğum uzmanı, yoğun bakım görevlisi, kalp damar cerrahı, anestezi uzmanı ve girişimsel radyolog tarafından koordine edilmiş bir tedavi stratejisi gerektirir. Büyük bir pulmoner emboli yönetimine yaklaşım, bireyselleştirilmeli ve değişen koşullara uyarlanmalıdır; bu durumda yapılması gereken cerrahi embolektomiyle birlikte kardiyopulmoner baypas, ardından sezaryen veya perkütan mekanik pıhtı parçalanması ve inferior vena caval filtrenin yerleştirilmesi olabilir.

## Postpartum Venöz Tromboemboli

Post partumda venöz tromboemboli gelişen bir hastanın tedavisi, gebe kalmayan bir hastaninkine benzerdir. Tekrarlamamanın riskini en aza indirmek için varfarin en az üç ay verilmelidir. Ne heparin, ne de warfarin tedavisi emzirmenin kontrendikasyonudur. Yalnız bilinmesi gereken varfarin teratojenik olduğundan, güvenilir kontrasepsiyon gereklidir. Warfarin, partum sonrası altı hafta boyunca veya en az üç aylık antikoagülan tedavi tamamlanuncaya kadar sürdürülmelidir.

## Proflaksi

Sezaryen sonrası venöz tromboemboli nadir olup ciddi komplikasyonlara neden olur ve ölümcül olabilir. Sezaryen sonrası pulmoner emboli insidansı, vajinal doğumdan daha yüksektir. Orta veya yüksek riskli genel, ürolojik ve jinekolojik cerrahiden sonra venöz tromboemboli insidansını azaltmada tromboprofilaksinin oldukça etkili olduğu bilinmekteyken sezaryen sonrasında bu tür bir çalışma yapılmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla sezaryen sonrası tromboprofilaksi süresi de araştırılmamıştır.

Daha önce iki veya daha fazla sayıda venöz tromboembolisi olan ve yüksek riskli trombofili bulunan (antitrombin eksikliği, antifosfolipid sendromu, protrombin G20210A varyantı ve faktör V Leiden için bileşik heterozigotluk veya protrombin G20210A varyantı veya faktör V Leiden için homozigotluk) gebe kadınlar, venöz tromboembolik öyküsü olup olmadıklarına bakılmaksızın antenatal tromboprofilaksi almalıdır.

## Risk Puanına Göre Proflaksi Değerlendirme

Antenatal	4 ve üzeri risk puanı	1.trimesterden itibaren
	3 risk puanı	28. haftadan itibaren
Postnatal	2 ve üzeri risk puanı	10 gün
Puerperium	Hastanede yatma süresi >3 gün	Yatış süresince

TROMBOPROFLAKSİ İÇİN KULLANILAN İLAÇLAR DOĞUM ÖNCESİ VE DOĞUM SONRASI DÖNEMDE KULLANILAN İLAÇLAR DMAH:Doğum öncesi dönem tromboprofilaksi için birinci seçenek ilaçtır. DMAH fraksiyone olmayan heparin kadar etkili ve ondan daha güvenilirdir. Emziren annelerde de kullanımı güvenlidir.

## HEPARİN DOZ VE KULLANIMLARI

Ağırlık(kg)	Enoksaparin(mg/gün)	Dalteparin(U/gün)	Tinzaparin(U7gün)	Bemiparin(U/gün)
<50	20	2500	3500	2500
50-90	40	5000	4500	3500
91-130	60	7500	7000	5000
131-170	80	10000	9000	7500
>170	0.6mg/kg/gün	75u/kg/gün	75/kg/gün	75/kg/gün

# KONUŞMA METİNLERİ

## Kaynaklar:

1. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:265- 271
2. Kafkas S, Kadıköylü G. Gebelik ve kalıtsal trombofili. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;(2):43-50.
3. Scott TE, LaMorte WW, Gorin DR, Menzoian JO. Risk factors for chronic venous insufficiency: a dual case-control study. *J Vasc Surg* 1995; 22: 622-83
4. Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2003; 54: S19-S31. 4. Fowkes FG, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and risk factors for chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2001; 52: S5-S15
5. Nicolaidis AN, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairols M, Carpentier P and et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: Guidelines according to scientific evidence. *International Angiology* 2008;27:1-59
6. Burnand KG. The physiology and hemodynamics of chronic venous insufficiency of the lower limb. In Gloviczki P, Yao JS, eds. *Handbook of Venous Disorders*. 2nd ed. New York, NY: Arnold; 2001: 49-57.
7. Pappas PJ, Durán WN, Hobson RW. Pathology and cellular physiology of chronic venous insufficiency. In Gloviczki P, Yao JS, eds. *Handbook of Venous Disorders*. 2nd ed. New York, NY: Arnold; 2001: 58-67.
8. Gschwandtner ME, Ehringer H. Microcirculation in chronic venous insufficiency. *Vasc Med*. 2001; 6: 169-79.
9. Segal JB, Eng J, Janckes MW, et al. Diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Agency for Healthcare Research and Quality Publication No. 03-E016, 2003:1-169.
10. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, et al. Venous thrombo-embolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, riskfactors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1311-1315.
11. James AH. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. *Am J Med* 2007;120:26-34.
12. Sucak GT, Sucak A. Gebelik ve hiperkoagülabilité. *İç Hastalıkları Dergisi* 2001;8(1):40-47. 6. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:216-219.
13. Jacobsen AF, Sandset PM. Venous thromboembolism associated with pregnancy and hormonal therapy. *Best practice & research Clinical haematology*. 2012;25(3):319-32.
14. Melis F, Vandenbrouke JP, Buller HR. Estimates of risk of venous thrombosis during pregnancy and puerperium are not influenced by diagnostic suspicion and referral basis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:825-829.
15. Bartholomew JR. Approach to and management of varicose veins. In: *Manual of vascular diseases*. Rajagopalan S, Mukherjee D, Mohler E (eds.). Lipincott Williams & Wilkins. 2005:273-285.
16. Sultan AA, Tata LJ, West J, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a populationbased cohort study from the United Kingdom. *Blood* 2013;121(19):3953-61.
17. James AH. Venous Thromboembolism: Mechanisms, Treatment, and Public Awareness Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:326-331.
18. Caprini JA. Update on Risk Factors for Venous Thromboembolism. *The American Journal of Medicine* 2005, 3-8.
19. Greer IA. Venous thromboembolism and anticoagulant therapy in pregnancy. *Gend Med* 2005;2:10-17.
20. National Institute for Health and Care Excellence CG168. Varicose veins in the legs: The diagnosis and management of varicose veins. NICE. London. 2013
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The acute management of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top guideline No. 37b. 2010.
22. Kierregaard A. Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62(3):239-43.

# KONUŞMA METİNLERİ

## KAN GAZI DEĞERLENDİRMESİ

### MURAT ERDOĞAN

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ DAHİLİYE AD. YOĞUN BAKIM KLİNİĞİ

#### Asid-Baz Terminolojisi

Plazma  $\text{HCO}_3^-$  veya  $\text{pCO}_2$  düzeyindeki değişiklikler sonucunda asit-baz bozuklukları ortaya çıkar. Kan pH'sının 7.35'in altında olmasına asidemi, 7.45'in üzerinde olmasına ise alkalemi adı verilir.

Buna karşılık, asidoz, kan pH'sını asit tarafa doğru kaydırabilecek (asidemi yapabilecek) bir patolojiyi, alkaloz ise kan pH'sını alkali tarafa doğru kaydırabilecek (alkalemi yapabilecek) bir patolojiyi belirtir.

#### Normal Arter Kan Gazı Değerleri\*

pH	7.35 - 7.45
$\text{PaCO}_2$	35 - 45 mm Hg
$\text{PaO}_2$	70 - 100 mm Hg **
$\text{SaO}_2$	93 - 98%
$\text{HCO}_3^-$	22 - 26 mEq/L
%MetHb	< 2.0%
%COHb	< 3.0%
Baz açığı	-2.0 arasında +2.0 mEq/L

\* deniz seviyesinde, ortam havasında

\*\* yaş bağımlı

#### Basit Asit-Baz Bozukluğu

Düşük pH eğilimi olan herhangi bir bozukluk asidoz, pH yükselmesine eğilimi olan ise alkalozdur. Eğer öncelikle  $\text{HCO}_3^-$  etkilenirse metabolik,  $\text{pCO}_2$  etkilenirse bu respiratuar bozukluk olarak tanımlanır. Sadece bir patolojik durum, kendi başına oluştuğunda asit baz bozukluğunun basit olduğu düşünülür. Primer olaya bağlı  $\text{HCO}_3^-$  veya  $\text{pCO}_2$  değişikliğini gösterir.

Asit-Baz bozukluğu mixt/komplike değil ise; kompanzasyon ile pH diğer yöne kaymaz. Kısacası metabolik asidozu kompanse etmek için alkalemi ( $\text{pH} > 7,45$ ) olmaz.

#### Primer Asit-Baz Bozuklukları

**Respiratuar alkaloz** : İlk olarak  $\text{pCO}_2$ 'de azalmaya bağlı olarak pH artar. Daha sonra pH'yı normal aralığa getirmek için  $\text{HCO}_3^-$  azalır.

$\text{pCO}_2$  basıncındaki azalma akut olarak ortaya çıkması (akut respiratuar alkaloz) halinde, kompanse olarak böbrekler  $\text{HCO}_3^-$  sentezini hemen azaltamayacağından dolayı,  $\text{HCO}_3^-$  düzeyindeki azalma minimaldir. Bu durum 48-72 saatten daha uzun sürerse (kronik respiratuar alkaloz), kompanse olarak böbreklerde  $\text{HCO}_3^-$  sentezi azalır.

- $\text{PaCO}_2$  de her 1 mmHg akut düşüş için  $\text{HCO}_3^-$  0.2 meq/L düşer.
- $\text{PaCO}_2$  de her 1 mmHg kronik düşüş için  $\text{HCO}_3^-$  0.4 meq/L düşer.

#### Etyoloji

- Kortikal stimülasyon
- Psikojenik hiperventilasyon

# KONUŞMA METİNLERİ

- Ağrı, korku, anksiyete, deliryum
- SSS hastalıkları (travma, kanama, ensefalit)
- Kimyasal ve hormonal stimülasyon
- Endotoksinler ve yüksek ateş (sepsis)
- Salisilatlar, analeptikler
- Gebelik (progesteron)
- Hipertiroidi, hepatik yetmezlik
- Hipoksik stimülasyon
- Kardiyopulmoner hastalıklar
- MV'de yüksek dakika volümü

**Respiratuar asidoz** : İlk olarak pCO<sub>2</sub>'de artmaya bağlı olarak pH azalır. Daha sonra pH'yı normal aralığa getirmek için HCO<sub>3</sub> artar.

pCO<sub>2</sub> basıncındaki artma akut olarak ortaya çıkması (akut respiratuar asidoz) halinde, kompensatuar olarak böbrekler HCO<sub>3</sub>- sentezini hemen artıramayacağından dolayı, HCO<sub>3</sub>- düzeyindeki artma minimaldir. Bu durum 48-72 saatten daha uzun sürerse (kronik respiratuar asidoz), kompensatuar olarak böbreklerde HCO<sub>3</sub>- sentezi artar.

- PaCO<sub>2</sub> de her 1 mmHg akut yükseliş için HCO<sub>3</sub> 0.1 meq/L yükselir.
- PaCO<sub>2</sub> de her 1 mmHg kronik yükseliş için HCO<sub>3</sub> 0.4 meq/L yükselir.

## Etyoloji

- Solunum merkezi depresyonu
- SSS hastalıkları (travma, tümör, kanama) ,Opioidler ,
- Genel anestezi
- Nöromüsküler paraliziler
- Kas gevşeticiler ,Miyopatiler ,Miyastenia gravis ,
- Potasyum kayıpları
- Periferik sinir hastalıkları
- Polinöropati ,Poliomyelit ,Guillain-Barre ,
- Amiyotrofik lateral skleroz
- Solunumsal hastalıklar: kifoskolyoz, torakoplasti, multiple kot kırıkları, pnömotoraks, hemotoraks, plevral efüzyon, aspirasyon, yabancı cisim, astım, KOAH, amfizem, atelektazi, pnömoni, pulmoner ödem, ARDS
- MV'de yetersiz solunum desteği.

## Metabolik Asidoz

Primer olarak, plazma HCO<sub>3</sub>- düzeyinde azalma varsa metabolik asidoz söz konusudur. Bu durumda, kompensatuar olarak alveoler ventilasyonda artış olur ve plazma CO<sub>2</sub> basıncı düşer. Bu kompensasyon sayesinde kan pH'sı normal düzeye yaklaştırılır.

Metabolik asidozun değerlendirilmesinde ve tedavisinin yönlendirilmesinde "anyon aralığı" kavramı önemli bir yer tutar.

Plazmadaki protein, sulfat, fosfat, laktat, keton gibi anyonlar rutinde ölçülmezler. Bu nedenle, (anyonların toplamı ile katyonların toplamı her zaman birbirlerine tamamen eşit olduğu halde) ölçülen katyonlar, ölçülen anyonlardan daha fazladır. Buna anyon aralığı (anion gap) denir.

- Anyon aralığı = [Na<sup>+</sup>] - ([Cl<sup>-</sup> + HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>])
- Normalde anyon aralığı 12 +/- 4 mEq/L'dir
- Anyon aralığını hesaplarırken potasyumu da dahil edersek, bu durumda anyon aralığının normal düzeyini 16 +/- 4 mEq/L kabul etmek gereklidir.

# KONUŞMA METİNLERİ

- Hasta da hipoalbüminemi varsa;
- Hesaplanan AG+2.5X [4.5- albümin düzeyi (g/dL)]

## Artmış anyon açığı Olan Metabolik Asidoz

### Endojen Organik Asit Üretimi

- Ağır renal yetmezlik ( akut veya kronik)
- Diyabetik ketoasidoz
- Alkolik ketoasidoz
- Laktik asidoz

### Entoksikasyonlar

- Solisilat
- Metil alkol
- Paraldehit
- Toluen
- Sülfür
- Rabdomyolizis

## Normal anyon açığı Olan Metabolik Asidoz

- Gastrointestinal bikarbonat kaybı (diyare, enterostomi, pankreatik fistül)
- Renal bikarbonat kaybı
  - Renal tübüler asidoz, böbrek yetmezliği, piyelonefrit
- Dilüsyonel bikarbonat azlığı (serum fizyolojik)
- Klorür içeren asitlerin artmış alımı
  - Amonyum klorid, hidrojen klorid, arjinin hidroklorid uygulaması

## Asidozun Fizyolojik Etkileri

Myokard kontraktilesi azalır, periferik vasküler rezistans azalır, ventriküler fibrilasyon eşiği düşer, ekstrasellüler K<sup>+</sup> düzeyi artar, santral sinir sistemi depresyonu oluşur.

## Metabolik Asidoz Tedavisine Yaklaşım

Amaç:

1. Metabolik asidoz nedeni olan patolojiyi ortadan kaldırmak.
2. Etken ortadan kalkana kadar asidozun etkilerinden korunmak için asidozu kontrol altına almak.

Tedavi:

1. Respiratuar komponent varsa düzeltilir.
2. Alkali tedavisi ciddi asidozda (pH<7,1) düşünülmelidir.
3. Derin ve tedaviye dirençli asidozda bikarbonatlı diyaliz solüsyonları ile acil hemodiyaliz yapılmalıdır

## NaHCO<sub>3</sub> Tedavisi Etkileri

- CO<sub>2</sub> açığa çıkarır.
- Paradoksal intrasellüler asidoz oluşturur.
- Kan laktat düzeyini arttırır.
- İyonize Ca<sup>++</sup> u bağlar, kan Ca<sup>++</sup> u düşürür.
- Hiperosmolariteye neden olur.
- Na + yükü oluşturarak ekstrasellüler sıvıyı arttırır
- Arter pH'sını 7.2'ye çıkarmak yeterlidir. (kardiyovasküler komplikasyon riskinin belirgin azaldığı değer)

# KONUŞMA METİNLERİ

- Bikarbonat tedavisi ile pH'yı normale getirmek hiçbir şekilde hedeflenmemelidir.
- Kan pH'sının hızlı bir şekilde 7.20-7.25'in üzerine çıkarılması hem gereksizdir, hem de hayati tehlikelere yol açabilir.
- Bikarbonat uygulaması ile pH'nın yükseltilmesi sonucunda alveoler ventilasyon azalır ve PCO2 basıncı artar. Karbon dioksit, kan-beyin bariyerini bikarbonata göre çok daha kolay aştığı için beyin omurilik sıvısının asiditesi artar ve nörolojik semptomlar ağırlaşır.
- Ayrıca, arter pH'sının artması, hemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırarak hemoglobinin oksijene afinitesini artırır ve bunun sonucunda doku oksijenizasyonu bozulur

## BAZ FAZLASI

- Bir litre kanı normal koşullarda (PaCO2 =40 mmHg ve 37°) pH=7.4 olabilmesi için gereken kuvvetli asit veya baz miktarıdır.
- $BE = (\text{ekstra sellüler } HCO_3 - 24) + 12$  (pH -7,4) formülü ile hesaplanır.
- Normalde ihmal edilecek düzeyde olmalı ( (-3) ile (+3) mEq/L).
- Bu parametre Hb ve PaCO2'den bağımsızdır.
- Asit-baz dengesinin solunuma bağlı olmayan bozukluklarının saptanmasında önemlidir.
- > +3 METABOLİK ALKALOZ, < - 3 METABOLİK ASİDOZ olarak değerlendirilir.

## METABOLİK ALKALOZ

- Primer olarak, plazma HCO3- düzeyinde artma varsa metabolik alkaloz söz konusudur.
- Bu durumda, kompanse edilebilir olarak alveoler ventilasyonda azalma olur ve plazma CO2 basıncı artar.
- Bu kompanse edilebilirlik sayesinde kan pH'sı normal düzeye yaklaştırılır.

## Etyoloji

- Aşırı kusma sonucu mide asit kaybı
- Alkali ilaçların aşırı alımı
- Diüretik kullanımı
- Endokrin bozukluklar
- Antiasitlerin aşırı emilimi
- Ciddi dehidratasyon
- Metabolik Alkaloz Tedavisi
- Metabolik alkalozun nedeni bulunup ortadan kaldırılmalıdır.
- Klorüre cevaplı metabolik alkalozda sodyum klorür replasmanı yapılır.
- Eğer hastada hipopotasemi varsa ek olarak potasyum klorür de verilir.
- Konjestif kalp yetersizliği, karaciğer sirozu veya nefrotik sendrom tablosu olan ödemli hastalarda rahatlıkla sodyum klorür verilemeyeceği için, bu hastalarda asetazolamid yararlı olabilir.
- Asetazolamidin hipopotasemi yapıcı etkisi unutulmamalı ve gerekirse potasyum replase edilmelidir.
- Metabolik alkaloz, volüm yüklenmesi ve böbrek yetersizliği tablosunda olan hastalarda diyaliz tedavisi gerekebilir.
- Alkalemi çok ciddi düzeylerde ise (pH>7.55) ve yukarıdaki tedaviler yetersiz kalırsa hidroklorik asit infüzyonu gerekli olabilir. ???????

**İPUCU:** Basit asit-baz bozuklarında pH çoğunlukla normal sınırlarda olmaz. ( hafif bozuklar hariç)

**Örnek:** ABY gelişen hasta; pH: 7.28 HCO3:14, pCO2: 30. tanı????

$\Delta HCO_3: 10$  (24-14), beklenen  $pCO_2: 29 \pm 2$  [(1.5X HCO3-) + 8 ± 2]

Sonuç: metabolik asidoz

$pCO_2 < 27$  mmHg olsaydı???? Metabolik asidoz+respiratuar alkaloz

$pCO_2 > 31$  mm Hg olsaydı???? Metabolik asidoz+respiratuar asidoz

**Değerlendirme**



# KONUŞMA METİNLERİ

## 1. KANDA ASİDOZ / ALKALOZ VAR MI?

- Normal kan pH  $7,40 \pm 0,05$  arasında seyreder.
- Asidoz pH değerinin  $< 7,35$ , alkaloz pH değerinin  $> 7,45$  olmasıdır

## 2. PRİMER PROBLEM METABOLİK? SOLUNUMSAL?

- Solunumsal problemler PaCO<sub>2</sub>'yi, metabolik olaylar HCO<sub>3</sub>'ü değiştirir.
- Eğer pH azalmışsa ya PaCO<sub>2</sub> artmıştır ya da HCO<sub>3</sub> azalmıştır.
- PaCO<sub>2</sub> artmışsa primer solunumsal asidoz, HCO<sub>3</sub> azalmışsa primer metabolik asidoz söz konusudur.
- Eğer pH artmışsa ya PaCO<sub>2</sub> azalmıştır ya da HCO<sub>3</sub> artmıştır. PaCO<sub>2</sub> azalmışsa primer solunumsal alkaloz, HCO<sub>3</sub> artmışsa primer metabolik alkaloz olarak nitelendirilir.

## 3. SOLUNUM OLAYI AKUT MU ? KRONİK Mİ?

- Akut solunumsal bozuklukta PaCO<sub>2</sub>'de her 10 mmHg artışta, pH'ta 0,07-0,08 sapar.
- PaCO<sub>2</sub> 40 → 50, pH 7,40 → 7,32
- PaCO<sub>2</sub> 40 → 30, pH 7,40 → 7,48 şeklinde değişiklik gösterir.
- Kronik solunum bozukluklarında HCO<sub>3</sub>'in renal atılımına bağlı olarak pH kompanse edilir.
- Renal kompensasyon 1-2 saat / 4 gün arasında etki gösterir. Kronik olaylarda PaCO<sub>2</sub>'de her 10mmHg artış için pH 0,03 azalır.

## 4. METABOLİK ASİDOZ VARSA ANYON AÇIĞI VAR MI?

- Anyon aralığı =  $[Na^+] - ([Cl^- + HCO_3^-])$
- Normalde anyon aralığı 12 +/- 4 mEq/L'dir.
- Hesaplanan AG+2.5X [4.5- albümin düzeyi (g/dL)]
- Eğer ölçümlerde AG artmış ise mutlaka metabolik asidoz vardır.
- Tüm değerler normal olsa bile mutlaka AG hesaplanmalıdır.
- Hiç bir zaman R.Alkalozu kompanse etmek için AG artmaz.

## 5. ARTMIŞ ANYON GAP OLAN METABOLİKASİDOZ VARSA BAŞKA METABOLİK OLAY VAR MI?

- HCO<sub>3</sub> ölçülemeyen anyonların varlığına bağlı olarak, anyon açığı olan metabolik asidozda azalır.
- $\Delta AG (AG-12) = \Delta HCO_3^- (24 - HCO_3^-)$
- Yani AG artışı kadar HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> azalmalı (beklentimiz).
- $\Delta AG > \Delta HCO_3^-$  ise anyon açıklı M.Asidoz'a ek olarak metabolik alkaloz var demektir.
- Ters durumda geçerlidir.  $\Delta AG < \Delta HCO_3^-$  ise anyon açıklı M.Asidoz'a ek olarak metabolik asidoz var demektir.
- Ancak asidozun etyolojisine göre bu değişim oranları farklılık gösterebilir.
- Hem yüksek AG metabolik asidoz hem de hiperkloremik (normal AG) metabolik asidoz olan hastalarda tipik olarak delta AG/delta HCO<sub>3</sub> oranı 1'den azdır.
- Hem yüksek AG metabolik asidoz hem de serum HCO<sub>3</sub> konsantrasyonunu yükselten bir durumu (örneğin, kusma veya diüretik kullanımına bağlı metabolik alkaloz veya kronik solunum asidozuna kompensatuar yanıt) olan hastalarda delta AG/delta HCO<sub>3</sub> oranı genellikle beklenenden daha yüksektir (örneğin, laktik asidozda 1,6:1'den fazla, ketoasidoz+korunmuş böbrek fonksiyonu olan 1:1'den fazla hasta).
- Delta AG/delta HCO<sub>3</sub> oranı yüksek AG metabolik asidozda (örneğin, şoka bağlı laktik asidoz veya diyabetik ketoasidoz) genellikle 1 ile 1,6 arasında hesaplanır.

### Vaka

8 saat önce acile kusma şikayeti ile başvuran hasta: pH=7.46, PaCO<sub>2</sub>=20 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=14 mmol/L, AG=35 mEq/L.

- AG yüksek olduğu için metabolik asidoz vardır.
- beklenen pCO<sub>2</sub>:  $29 \pm 2 [(1.5X HCO_3^-) + 8 \pm 2]$

# KONUŞMA METİNLERİ

- PaCO<sub>2</sub> (20) < 27 o zaman hastada respiratuvar alkalozda var.
- ΔAG=23, ΔHCO<sub>3</sub><sup>-</sup> =10.
- HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 'de azalma ΔAG kadar olmamış.o zaman tabloya metabolik alkalozda eşlik ediyor.
- Sonuç: artmış AG'li M.Asidoz+ respiratuvar alkaloz+M.alkaloz

## **Kaynaklar:**

1. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th edition, McGraw-Hill, New York City 2018.
2. The acidosis of cholera. Contributions of hyperproteinemia, lactic acidemia, and hyperphosphatemia to an increased serum anion gap. Wang, T Butler, G H Rabbani, P K Jones. N Engl J Med. 1986 Dec 18;315(25):1591-5.
3. Simple and mixed acid-base disorders: a practical approach. R G Narins, M Emmett. Medicine (Baltimore). 1980 May;59(3):161-87.
4. Emmett M. Acid-Base Metabolism in CKD. In: Chronic Renal Disease, 1st ed, Kimmel PL, Rosenberg ME (Eds), Academic Press, San Diego 2015. p.406.
5. Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th ed, McGraw-Hill, New York City 2001.
6. Özcengiz D. Kan Gazı Değerlendirmesi, 1. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara 2021.

# KONUŞMA METİNLERİ

## HİPOFİZER İNSİDENTALOMALI HASTAYA YAKLAŞIM

### MUSTAFA AYDEMİR

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI  
ANTALYA

Hipofiz insidentolamaları , travma, baş-boyun ağrısı gibi ilgisiz nedenlerle veya merkezi sinir sistemi semptomları için yapılan görüntüleme işlemleri sırasında tesadüfen hipofiz bezinde saptanan lezyonlardır. Hipofiz insidentolamaları terimi, asemptomatik olan ve hipofiz patolojisinden ziyade başka nedenlerle görüntüleme sırasında saptanan hipofiz lezyonlarını ifade eder. Tanım olarak, mikro-insidentolamaların boyutu 1 cm'den küçük iken, makro-insidentolamaların boyutu ise en az 1 cm'dir (1,3). Hipofiz insidentolamaları hem otopsi hem de görüntüleme çalışmalarında tanımlanmıştır. Otopsi çalışmalarında prevalans %1,5 ile %31 (ortalama %10,6) arasında değişmekte olup bunların çoğu mikroinsidentolamalıdır ve çok düşük makroadenom prevalansı <%1 dir. Hipofiz insidentolamaları ile ilgili veriler çocuklukta oldukça nadirdir ve görünüşe göre cinsiyetler arasında fark yoktur. Görüntüleme tekniklerinin yaygın olarak kullanılmasıyla hipofizer insidentolamalar giderek insidansı artmıştır (4).

Hipofiz insidentolamaları, hipofizden veya hipofiz dışı kaynaklı olabilen iyi huylu veya kötü huylu lezyonları temsil eder. Büyük çoğunluğunun benign hipofiz adenomları (%90) olduğu ve sadece %10'unun ekstra hipofiz kökenli olduğu sonucuna varılabilir. Rathke kistleri, kraniofarenjiyomlar ve meningiomlar en yaygın türleridir, daha nadir olarak gliomalar , germ hücre gibi diğer sellar ve parasellar kitlelerdir. Daha nadir olarak tümör metastazları , dermoid ve epidermoid kistler, hipofizit , anevrizmalar, ependimomlar ve lenfomalarda akla gelmelidir. Klinik açıdan bakıldığında, %77 nonfonksiyone adenom, %18 prolaktinoma ve %3 GH salgılayan adenomlarıdır . Diğer hormon salgılayan adenom türleri oldukça seyrek. Subklinik Cushing hastalığı, histolojik olarak doğrulanmış adenomların yaklaşık %4'ünü oluşturur (5).

**Görüntüleme:** Hipofiz insidentolamalı bir hastanın ilk değerlendirmesinde yanıtlanması gereken en önemli soru, bası semptomları oluşturup oluşturmadığıdır. Görme ve/veya nörolojik anormallikler lezyonun doğası ve boyutu ile ilişkilidir. Bu değerlendirme için en uygun görüntüleme hipofiz MRI ve görme alanı incelemesidir. MRI tercih edilen tekniktir ve ince dilimli kontrastlı T1 ve T2 ağırlıklı koronal ve sagittal bölümlerin yanı sıra gadolinium (Gd) ile kontrastlı koronal ve sagittal T1 ağırlıklı görüntüleri içermelidir. Böbrek fonksiyonu her zaman Gd uygulamasından önce değerlendirilmelidir. Hipofiz adenomları, sellar diyaframın olası deformasyonu ve hipofiz sapının yer değiştirmesi ile karakterize edilir. En sık <1 cm boyutundadırlar ve adenohipofiz içinde lokalizedirler. T1 ağırlıklı sekanslarda hipo-yoğun ve T2 ağırlıklı sekanslarda hiper-yoğun görünürler. Makro-adenomlar, hipofiz fossasının dışına doğru genişleyebilir ve optik kiazmaya dayanabilir veya sıkıştırabilir. Ayrıca iç karotidi tıkararak ve/veya kranial sinirleri sıkıştırarak kavernoöz sinüslerin içine büyüüp yayılabilirler. Bu durumda, hipofiz makro-adenomları oldukça semptomatiktir. En sık görülen bozukluk, göz kapağında kısmi ptoz , dilate pupil, alta ve laterale ve göz küresi deviasyonu ile kendini gösteren okülomotor sinir (CNIII) felcidir . Ayrıca, makro-adenomların sinyal özellikleri, kanama, nekroz veya kistik transformasyon gibi tümör bileşenlerine bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir. Rathke kistleri en sık görülen kistik hipofiz insidentolamalarıdır. Çoğu intrasellar olup, bazen sellar bölgenin üzerine genişleyebilirler ve hipofiz defisitlerine veya optik kiazma ve sinirin sıkışmasına neden olabilirler. MRI görünümü kistin içeriğine bağlıdır. En sık olarak, T2-hipo-yoğun intrakistik nodüllerle birlikte T1-ağırlıklı üzerinde hiper-yoğundurlar (6).

**Görme alanı muayenesi:** MRI görüntülemeye optik kiazmaya bası yapan veya buna bitişik olan hipofizer insidentolamalı tüm hastalar, görsel semptomların yokluğunda bile, bir oftalmolog tarafından her iki göz için görme alanı değerlendirmesine tabi tutulmalıdır (1). Hipofiz adenomları genellikle optik sinirlerin kısmen kesildiği optik kiazmayı sıkıştırdığından, en olağan görme defekti bitemporal hemianopsidir(7).

# KONUŞMA METİNLERİ

**Hormon Fazlalığı:** Hormon fazlalığı değerlendirmesi durumunda, en önemli ölçüm prolaktindir (PRL); Semptomların veya klinik bulguların yokluğunda bile, mikro veya makroinsidentolamalarda PRL ölçümü önerilir. Makroadenomlarda, "kanca etkisi"nden ve dolayısıyla yanlış negatif sonuçlardan kaçınmak için dilüe PRL ölçülmelidir. Sessiz GH salgılayan tümörler nadirdir; öte yandan, bu tür mikro-adenomların erken tespiti, cerrahi tedavi olasılığını artırabilir ve uzun vadeli morbiditeyi azaltabilir. Serum IGF-I konsantrasyonunun ölçülmesiyle tarama önerilir. IGF-I konsantrasyonu yaşa göre yüksekse, 75 gram oral glukoz tolerans testi ile GH'nin baskılanmaması ( $\geq 1 \mu\text{g/L}$ ) ile tanı doğrulanır. ACTH fazlalığı ile ilgili olarak, gece boyunca 1mg deksametazon baskılama testi ile biyokimyasal tarama (hasta saat 23.00'te 1mg deksametazon alır ve ertesi sabah saat 8'de kortizol ölçümü için kan örneği alınır) en uygun yaklaşımdır. Yüksek kortizol konsantrasyonları saptandığında (deksametazon supresyonu sonrası sabah kortizol  $> 1.8 \mu\text{g/dl}$ ), olası Cushing hastalığı için uygun değerlendirme yapılmalıdır (3).

**Hipopituitarizm:** Mikro ve makro insidentolamalı hastalar üzerinde yapılan küçük gözlemsel çalışmalar, hipofiz hormonlarında %30 gonadotropinlerde, %18 ACTH, %28 TSH ve %8 GH'de eksiklikler ortaya koymuştur(3,8). Adenomun boyutu, hipopituitarizm riski ile ilişkilendirilmiştir. Mikro-adenomlar, hipofiz yetmezliğinin bir nedeni olarak kabul edilmemiştir. Makro-insidentolamalar ve daha büyük mikroadenomların (6-9 mm) hormon eksiklikleri ile ilişkili olma olasılığı daha yüksektir. En az bir tarama testinde serbest  $T_4$  ve bazal kortizol ölçümü ve 250  $\mu\text{g}$  iv ACTH stimülasyondan 30 dk sonrası [insülin nedenli hipoglisemi (ITT)], testosteron (erkeklerde), TSH, LH, FSH ve IGF-I ölçümlerinin eklenmesiyle genişletilebilir. Hipofiz insidentolamalarında antidiüretik hormon (ADH) eksikliği çok nadirdir ve şüphe durumunda doğrulama için sıvı kısıtlama testi gereklidir. Testler sonrasında eğer hormon eksikliği mevcutsa replasman tedavisi gereklidir ve ilk olarak hidrokortizon 10-15mg /  $\text{m}^2$  / gün ve levotiroksin 1.6  $\mu\text{g/kg/gün}$  önerilmektedir. Kılavuzlara göre gerekirse, cinsiyet hormonları, GH ve nadiren desmopressin önerilir (9).

**İlk değerlendirme sonrası cerrahi tedavi endikasyonları:** Hipofiz insidentolamalı hastalarda cerrahi yaklaşım olasılığı bireyselleştirilmelidir. Oftalmopleji, görme alanı ile bası bulguları veya görme keskinliği kaybı, nörolojik bozulma, cerrahinin en güçlü endikasyonlarıdır. Lezyon MRI'de kiazmaya bitişik olduğunda veya bası yaptığına, cerrahi tedavi tercih edilir. Karar için hastanın yaşı, gelecekteki doğurganlık endişesi ve hastanın genel sağlık durumu dikkate alınmalıdır. Hipofiz apopleksisi olan hastalar sadece görme bozuklukları olduğunda cerrahi tedavi edilmelidir; aksi takdirde, uygun hormon replasmanı ile hormonal değerlendirme, seri görüntüleme ile konservatif takip, tercih edilen tedavi stratejisidir. Trans-sfenoidal cerrahi tercih edilen prosedürdür ve başarı büyük ölçüde deneyimli hipofiz cerrahinin uzmanlığına bağlıdır (10).

## Mutlak Cerrahi Endikasyonlar:

1. Optik kiazma veya sinirin sıkışmasına bağlı görme alanı defektleri.
2. Lezyonun büyümesine bağlı nörolojik anormallikler.
3. Belirgin hormon fazlalığı olan hipofiz insidentalomalara (prolaktinomalar hariç). En sık cushing ve akromegali.

## Relatif Cerrahi Endikasyonlar:

1. Hipopituitarizm
2. Gebelik ve optik kiazmaya yakın lezyon
3. İzlemede optik kiazmaya doğru belirgin büyüme

**Takip:** Cerrahi tedavi kriterlerini karşılamayan, asemptomatik, fonksiyonel olmayan hipofiz insidentolamalı hastalar konservatif olarak izlenmelidir. Takip stratejisi esas olarak klinik muayene ve hipofiz MRI'den oluşurken görme alanı testi ve hormonal değerlendirme gerekir. Lezyonun boyut takibi için, makroadenomlarda ilk görüntülemeden 6 ay sonra ve mikroadenomlarda ise 12 ay sonra hipofiz MRI tekrarlanmalıdır. Büyük mikro-adenomlar ( $> 4 \text{ mm}$ ) için sonraki 4 yıl boyunca 2 yılda bir MRI taraması makul bir yaklaşımdır. Aksine, makro-insidentolamalar büyümeye için daha fazla eğilim gösterdikleri için düzenli MRI gözetimi gerektirir. Makro-insidentolamalar için önümüzdeki 3 yıl boyunca her yıl ve sonraki 6 yıl boyunca 2 yılda bir hipofiz MRI tekrarlanmalıdır. Görme alanı sadece takip MRI'da optik kiazmaya bitişik veya bası yaptığı gösterilen, büyüyen insidentolamalı hastalarda tekrarlanmalıdır (11,12).

# KONUŞMA METİNLERİ

## KAYNAKLAR.

1. M.E. Molitch. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 23 (2009), pp. 667-675
2. S. Tsagarakis. Pituitary incidentalomas. *Endoc. Abstr.*, 29 (2012), p. MTE25
3. P.U. Freda, A.M. Beckers, L. Katznelson, M.E. Molitch, V.M. Montori, K.D. Post, M.L. Vance, Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96 (2011), pp. 894-904
4. R.N. Auer, P. Alakija, G.R. Sutherland. Asymptomatic large pituitary adenomas discovered at autopsy. *Surg. Neurol.*, 46 (1996), pp. 28-31
5. P. Anagnostis, F. Adamidou, S.A. Polyzos, Z. Efstathiadou, A. Panagiotou, M. Kita. Pituitary incidentalomas: a single-centre experience. *Int. J. Clin. Pract.*, 65 (2011), pp. 172-177
6. V. Vasilev, L. Rostomyan, A.F. Daly, I. Potorac, S. Zacharieva, J.F. Bonneville, A. Beckers. Management of endocrine disease: pituitary incidentaloma: neuroradiological assessment and differential diagnosis. *Eur. J. Endocrinol.* (April (11)) (2016)
7. *Visual Fields (American Academy of Ophthalmology Monograph Series)* (3rd edition), Thomas Walsh (2010)
8. M. Reincke, B. Allolio, W. Saeger, J. Menzel, W. Winkelmann. The 'incidentaloma' of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *JAMA*, 263 (1990), pp. 2772-2776
9. S.N. Kalantaridou, D. Dang, S.R. Davis, K.A. Calis, Hormone therapy in women. In: *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*, 8th edition, J.T. DiPiro, R.L. Talbert, G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells, L.M. Posey, (Editors), (2011).
10. L.K. Nieman, B.M. Biller, J.W. Findling, M.H. Murad, J. Newell-Price, M.O. Savage, A. Tabarin. Endocrine society treatment of cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 100 (2015), pp. 2807-2831
11. N. Karavitaki, K. Collison, J. Halliday, J.V. Byrne, P. Price, S. Cudlip, J.A. Wass. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 67 (2007), pp. 938-943
12. O.M. Dekkers, S. Hammer, R.J. de Keizer, F. Roelfsema, P.J. Schutte, J.W. Smit, J.A. Romijn, A.M. Pereira. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur. J. Endocrinol.*, 156 (2007), pp. 217-224

# KONUŞMA METİNLERİ

## İBH TEDAVİSİNDE GÜVENLİK VE YAN ETKİLER

### MUSTAFA KAPLAN

SULTAN II. ABDULHAMİT EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI AD

Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif kolit (ÜK), ağırlıklı olarak gastrointestinal sistemi etkileyen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Hem ÜK hem de CH, hastalık aktivitesi açısından geniş bir şiddet spektrumu sergilerler. Bazı hastalarda immünosupresyon olmadan hastalık kontrol edilirken, bazı hastalarda ise biyolojik ve/veya immünomodülatör tedavi gereklidir. CH ve ÜK prevalansı ve insidansı arttıkça dünya çapında, biyolojik terapi kullanımı da artmaktadır. Azatioprin (AZA), merkaptopurin (MP) ve metotreksat (MTX) gibi immünomodülatör tedavi, hastalara kortikosteroid kullanmadan semptom kontrolünü sürdürme yeteneği verir ve uzun süreli kullanımlarıyla ilişkili önemli yan etkiler görülmektedir. Yine de, bu ilaçlar myelosupresyon ve karaciğer toksisitesi dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere kendi potansiyel yan etki risklerine sahiptirler. Benzer şekilde; biyolojik terapi, hem CH'nın hem de ÜK tedavisinde oldukça etkili olan ve remisyon indüksiyonunu sağlayan steroid tedavilerini de içerir. Ancak bu yüksek doz steroid infüzyon tedavileri, enjeksiyon bölgesi dahil olmak üzere yan etkileri olduğu görülmektedir; alerjik reaksiyonlar, enfeksiyöz komplikasyonlar, malignite ve sedef hastalığı gibi otoimmün reaksiyonlarda artma görülebilmektedir. Anti-TNF- $\alpha$ , anti-integrin ve anti-IL-12/IL-23 tedavilerini içeren baskılayıcı ve biyolojik tedaviler ile hastalıklar baskılanmakla beraber yan etkilerde görülmektedir.

- Tiopürinler yapılan tedavilerde; enfeksiyon, pankreatit, malignite, myelosupresyon, karaciğer toksisitesi riskinde artış ile ilişkilidir.
- MTX kullanımı sonrası; artmış myelosupresyon, pulmoner toksisite, karaciğer toksisitesi ve konjenital deformasyonlarda artmış risk ile ilişkilidir.
- Anti-TNF- $\alpha$  ajanları ile artan enfeksiyon riski, otoimmünite, demiyelinizan hastalık, konjestif kalp yetmezliği ve malignite riskinde artış görülmektedir.
- Seçici olmayan anti-integrin tedavisi, artan PML riski ile ilişkilidir, ancak intestinal hücrelerdeki integrinleri seçici anti-integrin tedavisinde böyle bir risk görülmemektedir.
- Tedavi düzenlenmesinde ilgili kliniklerden görüş alınarak; tedavi riskleri hastalarla açık ve net bir şekilde tartışılmalıdır. Tedavinin yararları ve riskleri ile tedavi edilen ve tedavi edilmeyenlerin riskleri için gerçekçi bir şekilde hasta ve hasta yakınlarının bilgisi dahilinde olacak şekilde karar verilmelidir.
- Hastalarla ortak karar verme kişiselleştirilmiş terapötik yaklaşımları içermelidir.
- yanıtını ve yan etkilerini tahmin etmek için yeni biyobelirteçlerin bulunması ve tanımlanması İBH'lı hastalarda klinik sonuçları iyileştirmek için mutlaka gereklidir.

#### Anti-TNF Tedavinin Kontrendike Olduğu Durumlar

- Bu ilaçlara karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Daha önce kontrol edilemeyen infüzyon reaksiyonu varlığı
- Aktif enfeksiyon, abse, Tüberküloz
- Demiyelinizan bir hastalık varlığı (multipl skleroz, optik nöritis vb)
- Klas III/IV konjestif kalp yetersizliği
- Malignite varlığı/öyküsü, (ör. lenfoma)
- İntestinal obstrüksiyon

#### Anti-TNF Tedavisinin Yan Etkileri

Anti-TNF yabancı bir protein olduğu için buna yönelik bir immün yanıtın oluşması doğaldır. Hemen tüm monoklonal antikolar, hümanize ya da tam olarak human olsa bile immünojendir. Anti-TNF ajanlara yönelik immün yanıt sonunda değişik klinik tablolar ortaya çıkar. İnfüzyon reaksiyonları; infliksimab uygulaması ile meydana gelen reaksiyonlar akut veya geç reaksiyon şeklinde olabilir. Akut reaksiyon infüzyon başlamasından dakikalar sonra mey-

# KONUŞMA METİNLERİ

dana gelir, gecikmiş reaksiyon 1-14 gün arasında görülebilir. Akut reaksiyonlarda wheezing ve deri reaksiyonları meydana gelebilir. Geç reaksiyonlarda myalji, ateş, yorgunluk, artralji görülebilir. Bu reaksiyonlar serum hastalığı benzeri tip 3 alerjik reaksiyonlardır. İnfeksiyonlar ve septisemi olasılığı biyolojik ajanların kullanımında klinisyenin en çok dikkat etmesi gereken noktalardan birisidir. İmmünmodulator tedavi esnasında saptanan sitomegalovirus ve Epstein-Barr virus enfeksiyonundan farklı olarak, anti-TNF tedavi ile daha çok mikobakteriyel enfeksiyonlar, listeriosis, nokardiosis, invaziv aspergillozis gibi fırsatçı enfeksiyonlara rastlanır. İBH tedavisinde steroid, immünmodulator ve anti-TNF ilaçların her biri tek başına ya da birlikte kullanımı bu riski arttırmaktadır. Anti-TNF ve immünmodulator ilaçların bir arada kullanımının enfeksiyon riskini arttırmadığını bildiren yayınlar da vardır. Aktif enfeksiyonu olan, intraabdominal absesi olan olgularda anti-TNF tedavilerin kullanımı kontrendikedir. Abse drenajından sonra ve enfeksiyon düzeldikten sonra anti-TNF tedavi uygulanabilir. Anti-TNF tedavi esnasında tüberküloz (TBC) riski, özellikle ülkemiz gibi TBC prevalansının yüksek olduğu topluluklarda büyük önem kazanmaktadır. TNF- $\alpha$  granülom oluşumunu kolaylaştırıp, mikobakteriyel enfeksiyonların savunmasında önemli rol oynayan bir sitokindir. Bu nedenle anti-TNF tedaviler granülom formasyonunu da bozarak, TBC reaktivasyonuna yol açacaktır. Anti-TNF tedavi öncesinde bir dizi araştırma tüm hastalara mutlak surette yapılmalıdır.

## Tüm Hastalar Tbc Olasılığı Konusunda Bilgilendirilmelidir.

- TBC öyküsü, TBC'lu bireyle temas anamnezi araştırılmalıdır.
- PA akciğer grafisi çekilmelidir.
- PPD cilt testi uygulanması, ancak steroid ve immünsupresif ilaç kullanan olgularda değerlendirme dikkatle yapılmalıdır.
- Daha önce TBC öyküsü, temas olasılığı, pozitif cilt testi, PA akciğer grafisinde bulguları olan olgularda profilaktik izoniazid tedavisi anti-TNF tedavisinin 15-30 gün öncesi başlamalı ve 6 ay süre ile devam edilmelidir.
- Klinisyen anti-TNF tedavisi esnasında ekstrapulmoner TBC olasılığı konusunda uyanık olmalıdır.
- Aktif TBC enfeksiyonu saptanan olgularda anti-TNF tedavi hemen kesilmeli ve anti-TBC tedaviye başlanmalıdır.

Lupus benzeri sendrom, vaskülitik sendromlar ve psoriasis benzeri cilt lezyonları gelişebilir. Demyelinizasyon Multiple skleroz hastalarında ve demyelinizasyon bulgu ya da semptomu ortaya çıktığında kullanılması kesinlikle kontrendikedir.

Anti-TNF tedavisi kardiyak yetersizliği kötüleştirebilir. İnfliksımab Kalp yetmezliği olanlarda 5mg/kg'dan yüksek dozda kullanılmamalıdır. İleri düzeyde kalp yetmezliği olan kişilerde kullanılması kontrendikedir. Karaciğer toksitesi nadir olarak bildirilmiştir. Akut karaciğer yetmezliği hepatit ve kolestaz meydana gelmiş vakalar rapor edilmiştir.

TNF alfa blokeri kullanan hastaların %19'unda nötropeni epizodu geliştiği, nötropeni gelişenlerin %6'sında ciddi enfeksiyon görüldüğü bildirilmiştir.

## Gebelikte Anti-TNF Kullanımı

Gebelikte anti-TNF kullanımı ile ilgili bir sistematik literatür taramasında düşük, düşük doğum ağırlıklı bebek, preterm doğum açısından ilaç kullanmayan gebelere nazaran risk artışı olmadığı saptanmıştır. Bunun yanında anti-TNF'lerin çocuğa geçtiği bilinmektedir, hatta anne 3. Trimester boyunca anti-TNF alması bile doğumda bebeklerin anti-TNF kan düzeyleri anneninkinden çok daha yüksek bulunmaktadır.

## Malignite ve Lenfoproliferatif Hastalıklar

Anti-TNF tedavi esnasında en çok kaygılanılan konulardan birisi de malignite gelişimidir. Anti-TNF tedavi ile solid organ malignitesi (karsinoma) sıklığında artış bildirilmemiştir. Ancak infliximab kullanan romatoid artrit olgularında topluma göre lenfoma riskinde 2-4 kat artış bildirilmektedir. Bu olgular izlendiğinde anti-TNF ajanlarla birlikte immünmodulator ilaçların birliktelik, yüksek doz ve uzun süreli (3 yılın üzerinde) kullanım saptanmıştır. Son yıllarda infliximab ve immünmodulator kullanan genç erişkinlerde hepatosplenik T hücreli lenfoma olguları bildirilmiştir. Tüm bu nedenlerle öyküsünde malignite olan olgularda anti-TNF tedavi bir onkolog ile konsülte edilmeden başlanmamalıdır.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Aminosalisilatlar

Aminosalisilatlar, kortikosteroidler, immunomodülatörler ve biyolojik ajanlar ülseratif kolitin tedavisinde kullanılmaktadır. Aminosalisilatlar hafif ve orta dereceli aktif ülseratif kolit tedavisinde ana tedavi planı olarak uygulanmaktadır. Ayrıca, hastalığın nüks etmesini de önler. Ülseratif kolitin tedavisinde ilk sırada kullanılan ilaç mesalazin (5-aminosalisilik asit)dir. Bu etkin madde, yapısında aromatik primer amin, karboksilik asit ve fenol fonksiyonel grupları taşır. Mesalazin, ince bağırsaktan kana geçişi ile kolonda oluşan ülseratif kolitte etkin olması söz konusu olamaz. Hastalar ülseratif kolitin tedavisinde oral alımı tercih ederler ve ilacın kolona bozulmadan gidip kolonda etki etmesi ve en az yan etki profiline sahip olması istenir. Bunun için pek çok araştırmacı tarafından kolona hedeflendirilmiş ilaç sistemleri geliştirilmiştir. Diazo bileşiklerinin oluşturulması da bu yaklaşımlar içindedir. Sülfapiridin aromatik primer amin grubu üzerinden diazo reaksiyonu ile oluşan ara yapı salisilik asit ile kenetleme reaksiyonu sonucunda sülfasalazin etkin molekülü oluşturulmuştur. Sülfonamit grubuna kovalan bağ ile kuvvetli hidrofilik grubun sokulması ile moleküler hibridizasyon ile oluşturulmuş sülfasalazin oral mukozadan absorpsiyonu kan akımına geçmesi engellenir ve ilacın intestinal kanalda yüksek konsantrasyonda bulunması sağlanır. Sülfasalazin, %20-30'u ince bağırsaktan emilir, %70 ise kolona ulaşarak kolondaki azo redüktaz enzimleri tarafından sülfapiridin ve 5-aminosalisilik aside redüksiyona uğrar. Sülfapiridin büyük oranda absorpsiyona uğrar, ilacın yan etkilerinden sorumludur. Ülseratif kolit tedavisinden mesalazin sorumludur. Klinik çalışmalarda en fazla görülen istenmeyen etkiler ishal, bulantı, karın ağrısı, baş ağrısı, kusma ve döküntü olmuştur. Aşırı duyarlılık reaksiyonları ve ilaca bağlı ateş zaman zaman görülebilir.

## Kaynaklar:

1. Desai S, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. Best Prac&Res Cli Rheu 2006; 20: 757-90.
2. Ramos Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al. Autoimmun Disease Induced By Tnf Targeted Therapies: Analysis of 233 cases, Medicine. 2007; 86(4):242-251.
3. Mohan N, Edward's ET, Cupps TR, et al. Demyelination Occuring During Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Therapy For İnflammatory Artritides. Arthritis Rheum.2001;44:2862-9.
4. Gabriel SE, Oliverio PJ, Sandberg G et al. Tumor Necrosis Factor İnhibition: A Part Of The Solution Or A Part of The Problem of Heart Failure İn Rheumatoid Arthritis? Arthritis Rheum. 2008;4:153-61. 56
5. Hastings R, Ding T, Butt S, et al. Neutropenia İn Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy.Arthritis care res(hoboken). 2010;62:764-9.
6. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental Transfer of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents İn Pregnant Patients With İnflammatory Bowel Disease. Clin gastroenterol Hepatol. 2013;11:286-92.
7. Wilson J, Hair C, Knight R, et al. High Incidence of İnflammatory Bowel Disease İn Australia: A Prospective Population Bsed Ustralian İncidence Study. İnflamm Bowel Dis 2010;16:1550-6.
8. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European Evidence-Based Consensus On The Diagnosis And Management Of Ulcerative Colitis part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2012;6:991-1030.
9. Clark M, Colombel JF, Feagan BC. American Gastroenterological Association Consensus Development Conference On The Use Biologics İn The Treatment of İnflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2007;133: 312-29.
10. Travis SPL, Stange EF, Lemann M, et al. European Evidence-Based Consensus On The Management Of Ulcerative Colitis: Current Management. J Crohn's & Colitis 2008; 2: 24-62.
11. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological Therapies For İnflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2009; 136: 1182-97.
12. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute Technical Review On Corticosteroids, İmmunomodulators And İnfliximab İn İnflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2006; 130: 904-87.
13. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab For Maintenance Treatment of Crohn's Disease: Results of The CLASSIC II Trial. Gut 2007; 56: 1232-9.



# KONUŞMA METİNLERİ

14. Clark M, Colombel JF, Feagan BC. American Gastroenterological Association Consensus Development Conference On The Use Biologics İn The Treatment of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2007; 133: 312-29.
15. D'Haens G. Risk And Benefits of Biologic Therapy For İnflammatory Bowel Disease. Gut 2007; 56: 725-32.
16. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing Anti-TNF Treatment in İnflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2004; 126: 1593-610.
17. Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli, Editörler: Laurence L.Brunton, John S.Lazo, Keith L.Parker, Çeviri Editörü: Öner Süzer, 2009, Nobel Tıp Kitabevi, sayfa no:1009-1013.

# KONUŞMA METİNLERİ

## DİYABET İLAÇLARI VE RENAL KORUMA

### MUSTAFA SEVİNÇ

TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ NEFROLOJİ BÖLÜMÜ

Diabetes mellitusun (DM) prevalansı her yıl artmaktadır. Dünyadaki toplam diyabetik hasta sayısı 2013 yılında 382 milyon, Türkiye'deki hasta sayısı 6.5 milyon olarak tahmin edilmiş; 2035 yılında dünyadaki toplam hasta sayısının 592 milyon olacağı öngörülmüştür. Diğer taraftan renal replasman tedavisi gerektiren hasta sayısı da her geçen gün artmakta olup 2020 yılında toplam sayı 3.7 milyon olarak tahmin edilmiştir. Son dönem böbrek hastalığının (SDBH) en sık sebebi diyabet olup, diyabetik nefropati sıklığı %40-50 civarında bildirilmiştir.

Diyabetik nefropati öncelikle mikroalbuminüri ile başlayıp yıllar içinde proteinüri aşikar hale gelir. GFH başlangıçta normal hatta hiperfiltrasyon nedeni ile artmışken ileri evrelerde düşmeye başlar. Bu yüzden diyabetik nefropatinin engellenmesinde ana faktörler GFH düşüşünün engellenmesi ve proteinürisinin azaltılmasıdır. Bu faktörlere etkili olduğu bilinen parametreler diyabetin iyi kontrolü, kan basıncı kontrolü ve renin anjiyotensin aldesteron sistemi bloke edici ajanlardır.

Amerika Diyabet Cemiyetinin (ADA) 2021 DM kılavuzunda böbrek üzerine faydalı etkisi olan antidiyabetikler GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) ve SGLT-2 inhibitörleri olarak belirtilmiştir.

GLP-1 bağırsaklardaki L hücrelerinden salınan bir molekül olup insülin yapım ve salınımını artırırken glukagon salınımını baskırlar. Böbrek üzerine etkileri temel olarak natriürez ve diürezdir. Sağlıklı bir insana GLP-1 infüzyonu, muhtemelen nitrik oksit aracılığı ile, afferent vazodilatasyona yol açar. Ancak, diyabetiklerde GLP-1 verilmesinin bu etkinin azalması ve afferent arteriolde vazokonstriksiyon, efferent arteriolde vazodilatasyon yapar diğer yolakların daha baskın hale gelmesine yol açtığı düşünülmektedir. Bu yüzden GLP-1 analogları glomerül filtrasyon hızını (GFH) düşürebilir ya da etkisiz kalır.

GLP-1 RA'lar uzun ve kısa etkili olmak üzere iki gruba ayrılır. Kullanım endikasyonları diyabetin kontrol edilmesi olup özellikle yeni çıkan uzun etkili moleküllerin son dönem böbrek hastalığında kullanılabileceği belirtilmiştir. GLP-1 RA ile yapılan bir metaanalizde makroalbuminüri gelişim riskini %17 azalttıkları saptanmış ancak böbrek fonksiyonları üzerine yararlı etkileri gösterilememiştir.

Renal fonksiyonlar üzerine yararlı etkisi olan diğer ilaç grubu SGLT-2 inhibitörleridir. SGLT-2 proksimal tübülün ilk kısmında bulunan, filtre edilen glukozun %90'ının sodyum ile beraber emilmesini dağlayan transmembran proteindir. İnhibe edilmeleri halinde filtre edilen glukozun %60'a yakın kısmı idrar yolu ile atılır. Temel olarak 3 çeşit SLT inhibitörü bilinmekte olup bunlardan kanaglifozen CANVAS, dapaglifozen DECLARE TIMI 58, empaglifozen EMPAREG çalışmaları sonrası ruhsatlandırılmıştır. Bu çalışmalar temel olarak diyabetik kardiyovasküler hastalığı olanlar veya kardiyovasküler risk faktörü bulunan hastaları üzerinde yapılmıştır. Renal sonlanım noktaları ana hedefleri olmayıp her çalışmada farklıdır. Hasta popülasyonun ortalama GFH değerleri iyi olup katılımcıların çoğunda proteinüri bulunmamaktadır. Tüm bunlara rağmen her üç çalışmada da renal sonlanım noktalarında SGLT-2 inhibitörleri plaseboya karşı üstünlük sağlamışlardır.

Kanaglifozen ile diyabetik nefropatili hastalara, renal sonlanım noktası asıl amaç olan CREDENCE çalışması planlanmıştır. Bu çalışmadaki tüm hastalara renin anjiyotensin aldesteron sistemi blokörü kullanılması şartı konmuş, normoalbuminürik hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma sonucunda kanaglifozen grubunda sonlanım noktalarında oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

SGLT-2 inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda HbA1c düzeylerinde belirgin düşüş sağlanmadığı halde görülen fayda bu ilaçların diyabetik olmayan hasta grubunda da kullanımının sorgulanmasına neden olmuştur. Bu amaçla DAPA-CKD çalışması planlanmış, dapaglifozen plasebo ile karşılaştırılmıştır. Katılımcıların yaklaşık üçte biri diyabetik

# KONUŞMA METİNLERİ

olmayan hastalardan seçilmiştir. GFH düzeyleri önceki çalışmalardan daha düşük, proteinüri düzeyleri ise daha yüksektir. Tüm hastalara anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ya da anjiyotensin reseptör blokörü kullanma şartı getirilmiştir. Çalışma sonuçlarına bakıldığında dapaglifozin tüm sonlanım noktalarında (tüm sebeplere bağlı ölüm, GFH'nin en az %50 düşüşü, SDBH, renal veya kardiyovasküler ölüm) plaseboya daha üstün bulunmuştur. Alt analizlerde istatistiksel farklılığın yaş, cinsiyet, GFH, ırk vb faktörlerden etkilenmediği gözlenmiştir.

SGLT-2 inhibitörleri ile yapılan bir meta analizde renal sonlanım noktalarına olumlu etkilerinin tahmini GFH ve/ya Hba1c düzeyinden etkilenmediği gösterilmiştir.

Belirtilen çalışmalar sonucunda tüm SGLT-2 inhibitörleri diyabet kontrolü için onay almıştır. Ayrıca, kanaglifoazin diyabetik nefropatinin ve diyabetik kardiyovasküler hastalığı olanlarda majör kardiyovasküler olayların engellenmesi; dapaglifozin diyabetik kap yetmezliği olanlarda hastaneye yatışın azaltılması ve ejeksiyon fraksiyonu düşük kalp yetmezliğinde kalp yetmezliğine bağlı yatışların azaltılmasında; empaglifozin ise diyabetiklerde kardiyovasküler ölümlerin önlenmesinde onay almıştır. Diyaliz hastalarının kanaglifoazin başlaması önerilmez; halihazırda kanaglifoazin kullanırken tahmini GFH 30 ml/dak altına inen hastaların makroalbuminüri varsa ilaca devam edebilirler. Dapaglifozinin tahminin GFH 30 ml/dak, empaglifozinin ise tahminin GFH 45 ml/dak altında başlanması önerilmez. Her iki ilacında GFH 45 ml/dak altına inince kesilmesi önerilmektedir.

SGLT-2 inhibitörlerinin renal koruma sağlamasındaki ana mekanizma glukoz atılımı ile birlikte sodyum atılımının artması, makula densaya gelen sodyum miktarı arttığı için *tubuloglomerulo feedback* aracılığı ile afferent arteriolde vazokonstriksiyon oluşmasıdır. Bunun sonucu olarak hiperfiltrasyon geriler, albüminüri azalır, plazma hacmi yaklaşık %7 düşer, hemotokrit artar, sistolik kan basıncı 4 mm hg diastolik kan basıncı ie 2 mm hg düşer. Başlangıçta doza bağımlı olarak yaklaşık 5 ml/dak GFH düşüş olur ancak sonra düşüş durur ve ilaç kesildiğinde yeniden yükselir. İlk haftalardan başlayıp 6. haftada durağanlaşan kilo kaybı gözlenir.

SGLT-2 inhibitörü başlanması planlanan bir hastada dikkat edilmesi gereken birkaç nokta vardır. Hasta insülin ve/ya sulfanilüre kullanıyorsa, Hba1c düzeyi % 8.5 altında ise veya hipoglisemi öyküsü varsa insülin ve/ya sulfanilüre dozunun azaltılması düşünülebilir. Diğer antidiyabetik ilaçların dozunun azaltılmasına gerek yoktur. Hasta diüretik kullanıyorsa ve yaşlı ise ya da az sıvı tüketiyorsa diüretik dozu azaltımı düşünülebilir. Antihipertansif kullanan hastalarda kan basıncı kontrol altında ise veya hasta yaşlı ise veya hipotansif semptomlar varsa antihipertansif dozunun azaltılması önerilmektedir.

Özetle, diyabetik nefropatinin ilerlemesini engelleyen antidiyabetikleri GLP-1 RA ve SGLT-2 inhibitörleridir. İleri evre böbrek yetmezliğinde GLP-1 RA'lar daha güvenilir kabul edilmektedir. SGLT-2 inhibitörlerinin kullanım alanı yakın gelecekte muhtemelen diyabetik olmayan hastaları kapsayacak şekilde genişleyecektir.

## Kaynaklar

1. Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., De Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondü, N., ... & Matthews, D. R. (2017). Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 377(7), 644-657.
2. Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoin, S., Heerspink, H. J., Charytan, D. M., ... & Mahaffey, K. W. (2019). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 380(24), 2295-2306.
3. Heerspink, H. J., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., ... & Wheeler, D. C. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1436-1446.
4. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., ... & Sabatine, M. S. (2019). Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 380(4), 347-357.
5. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., ... & Inzucchi, S. E. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2117-2128.

# KONUŞMA METİNLERİ

## OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

### NACİYE DEMİREL

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ HEMATOLOJİ KLİNİĞİ

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), hastanın kendi eritrosit antijenlerine karşı oluşan otoantikörlerin, eritrositlerin yıkımına ve anemiye yol açması sonucu gelişen edinsel bir hastalıktır. (1) Çoğu hastada altta yatan bir neden olmaksızın (idiyopatik, primer) ortaya çıkabileceği gibi, immün yetmezlikler, enfeksiyonlar, diğer otoimmün hastalıklar veya malignitelere sekonder olarak da ortaya çıkabilir. (2) Bu şekilde primer ve sekonder OİHA şeklinde sınıflandırılabilir. (2) fizyopatolojisi göz önünde bulundurularak ılık, soğuk veya karma tip OİHA şeklinde de sınıflandırılabilir. (2)

OİHA de sorumlu otoantikörler sıcak-reaktif veya soğuk-reaktif olabilir. En sık görülen sıcak-reaktif antikör OİHA'lerdir. IgG tipi antikörlerdir ve vücut ısısında eritrositlerdeki hedef antijene bağlanarak ekstravasküler hemolize yol açarlar. (3) İmmün hemolitik anemilerin %70'den fazlası sıcak-reaktif antikör OİHA'lerdir. (4) Soğuk-reaktif antikörler ise 37°C'nin altında ki ısıda, (optimum  $0\pm 4^\circ$  de) etkinlik gösterirler ve eritrosit membranında kompleman aktivasyonu yolu ile eritrositlerin yıkımına neden olurlar. Görülme sıklığı %10-20'dir. (4) Ig M tipi soğuk-reaktif antikörler; soğuk aglutinin hastalığı veya paroksizmal soğuk hemoglobinürisini oluştururlar. (1,3)

#### Sıcak Reaktif İmmün Hemolitik Anemi nedenleri;

1. Primer (idiyopatik)
2. Sekonder: Enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar (Sistemik lupus eritamosus, romatoid artrit, sjgren sendromu gibi), lenfoproliferatif hastalıklar (KLL, Non Hodgkin Lenfoma, Miyelom), Hodgkin Hastalığı, Timoma, over dermoid kisti ve teratomları, karsinomlar, hipogammaglobulinemi, edinsel immün yetmezlik sendromu, ilaçlardır. (4)

#### Soğuk Reaktif İmmün Hemolitik Anemi nedenleri;

1. Soğuk aglutinin hastalığı
  - a. Primer (idiyopatik)
  - b. Sekonder: enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar
2. Paroksizmal soğuk hemoglobinüri. (1,4)

#### TANI

OİHA'da tanı; öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile konur.

Öykü:

- Oto-antikör yapabilen diğer hastalıklar (kollajen doku hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar, enfeksiyonlar, maligniteler),
- İlaç kullanımı,
- Yakınmaların soğukta ortaya çıkması,
- Daha önceki kan transfüzyonları ve doğum, küretaj, düşükler sorgulanmalıdır. (1)

#### Klinik bulgular:

Klinik semptomlar aneminin derecesine, oluş hızına, mevcut komorbidite varlığına göre hafif halsizlikten, bozulmuş hemodinamiye bağlı gelişen letarji, konfüzyona kadar görülebilir. (5)

Fizik muayenede; solukluk, sarılık, takipne, taşikardi, hafif splenomegali, bazen altta yatan hastalığa bağlı lenfadenomegali, masif splenomegali, livido retikularis, akrosiyanoz tesbit edilebilir. (1,5)

# KONUŞMA METİNLERİ

## Laboratuvar bulguları:

OİHA de tanı için başlangıç testleri; tam kan sayımı, retikülosit, ile hemoliz düşünüldüğünde (5) sonraki aşamalarda yapılması gerekli testler tablo-1 de belirtilmiştir.

**Tablo- 1: Otoimmün hemolitik anemi tanısında kullanılan laboratuvar testleri (1)**

Tetkik	Açıklama	Özel durumlar
Tam kan sayımı	*Hemoglobin veya hematokrit düzeyi yaşa ve cinse göre düşük bulunur. *Anemi genellikle normokrom ve normositerdir. *Sferositoz nedeniyle MCHC, retikülositoz nedeniyle MCV artabilir.	*Lökosit ve trombosit sayısı genellikle normaldir. *Trombosit sayısı düşük ise immün trombositopenin de eşlik ettiği (Evans sendromu) düşünülür.* yüksek lökosit sayısı KLL ve/veya lenfoproliferatif hastalığı düşündürür.
Periferik kan yayması	*Ilık otoantikör varsa, polikromatofili ve sferositler; *Soğuk otoantikör varsa, aglütinasyon yapmış eritrositler	*Lenfoproliferatif hastalıklarda patolojik lenfoid hücreler görülebilir. *Altta yatan nedene uygun değişiklikler görülebilir.
Retikülosit	*Genellikle artar *Düzeltilmiş retikülosit sayısı >%5'dir *Retikülosit üretim indeksi artar *Mutlak retikülosit sayısı artar (> 150 x 10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup> )	*Retikülositoz yapan diğer nedenler dışlanır (akut bir kanama sonrası, demir, folat veya B12 vitamini eksikliği tedavisi sonrası) *İntramedüller hemoliz de varsa hemolize rağmen retikülosit normal olabilir. Bu durumda diğer hemoliz kriterleri önem kazanır.
Kan biyokimyası	Serum indirekt bilirubin ve laktik dehidrogenaz düzeyi yükselir.	
Haptoglobin	Genellikle düşük bulunur	*Akut faz reaktanı olduğu için, hastada inflamasyon varsa yüksek bulunabilir. *Otoimmün hemolitik anemi de olay daha çok ekstravasküler bölgede olduğu için normal de olabilir. *Kan transfüzyonu sonrası alındıysa, transfüzyon nedeniyle de düşük bulunabilir. Bu durumda testin değeri sınırlıdır.
Direkt antiglobulin testi = Direkt Coombs testi (DAT)	*Tanısal tetkiktir. *Genellikle IgG ve C3 tabiatında ılık antikörler nedeniyle oluştuğu için kullanılan ayıraç bu antikör ve komplemanı saptayacak polispesifik ayıraç olmalıdır. *Testin sonucu "+, ++, +++, ++++" şeklinde verilir. *İlaç haptentipi otoimmün hemolitik anemi yapıyorsa test için kullanılacak eritrositler önce ilgili ilaçla inkübe edilir.	*Hiçbir hemoliz belirtisi göstermeyen bazı kişilerde (bazı kan donörleri gibi) direkt antiglobulin testi pozitif bulunabilir. Bu nedenle klinik paralellik önemlidir. *Yalancı negatif sonuçlar olabilir. Klinik tablo ısrarla hemolizi düşündürüyorsa ileri teknikler kullanılabilir. *Nadiren hastada otoimmün hemolitik anemi olduğu halde DAT negatif bulunabilir. *Bu durumda IgG ve C3 dışı antikörler için (IgA veya IgM gibi) monospesifik ayıraçlar kullanılarak testler yapılabilir.
İndirekt Coombs testi	Direkt Coombs testi pozitif çıkan hastanın, serumunda ayrıca serbest otoantikör olup olmadığı indirekt Coombs testiyle aranır	Tüm otoantikörler eritrositlere bağlı ise test negatif bulunur.
Antikör tanımlaması	İndirekt Coombs pozitif olgularda antikörün hangi eritrosit antijenine karşı olduğunu saptamak için yapılır.	*Hastaların otoantikörleri genellikle pan-reaktiftir. Bu nedenle tanımlanamayabilir. *İndirekt Coombs testi negatifse ileri tetkikler gerekebilir (elüsyon).
Soğuk aglütinasyon testi	Soğuk aglütininin hastalığından şüpheleniyorsa, testler soğuk ortamda (+4°C ve +22°C ) çalışılır.	
Elüsyon + Adsorbsiyon testi	Otoimmün hadiseye ayrıca alloantikörler de eşlik ediyorsa (%32 oranda görülür), bu alloantikörleri saptamak için yapılır.	Özelleşmiş laboratuvarlarda yapılır.

Hastada OİHA olduğu halde, DAT %5 vakada negatif saptanabilir. (5)

# KONUŞMA METİNLERİ

## DAT'ın negatif olduğu durumlar;

- Eritrosit başına düşen Ig G molekül sayısının düşüklüğü,
- Otoantikörlerin Ig A veya M şeklinde olması,
- Otoantikörlerin afinitelerinin düşük olması,

durumlarında DAT'ı negatif olabilir. (1)

OİHA'da primer veya sekonder ayrımı yapabilmek için tablo-1'de ki testlere ilave olarak yapılması gerekli testler olabilir. Bunlar kısaca özetlemek gerekirse:

1. Kollajen doku hastalıklarından ayırmak için: ANA, anti-DNA, Lupus antikoagülanı, antifosfolipid antikörleri, C3,C4, diğer vaskülit markırları; (1)
2. Kalıtsal immün yetersizliklerden ayırmak için: Kantitatif serum IgG, IgA, IgM, protein elektroforezi, lenfosit alt grup analizi;
3. Enfeksiyon hastalıklarından ayırmak için: mikrobiyolojik serolojik testler;
4. Lenfoproliferatif hastalıklar ve diğer malignitelerden ayırmak için: lenfosit alt grup analizleri, flow sitometri, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, PET-CT, tümör markırları, gerekli haller de biyopsi yapılması gerekebilir. (1, 5)

## TEDAVİ

Tedavi aneminin derecesine, hastanın hemodinamik durumuna bağlı olarak başlanmalıdır. Anemi semptomları ciddi olan (hgb <6gr/dl) ve hemodinamisi etkilenmiş olan hastalarda; hemodinami desteklenmeli ve gerektiğinde transfüzyon yapılarak hasta stabilize edilmelidir. (5, 6) OİHA'da transfüzyon için tam uyumlu kan ürünleri bulunması sorun olabilir, ama en az uyumsuz olan ürünler seçilerek transfüzyon yapılabilir. (4) Genel olarak, transfüzyon hemolizde artışa sebep olmaz, transfüze edilen eritrositlerde yaklaşık olarak hastanın kendi eritrositleri kadar yaşar. (4)

OİHA sekonder bir nedene bağlı gelişmiş ise altta yatan hastalık tedavi edilmelidir. (1, 4, 5, 6)

Folik asit kronik hemoliz de ve yatan hastalarda venöz –tromboemboli profilaksisi için başlanmalıdır. (5)

### 1. Sıcak Reaktif İmmün Hemolitik Anemi'de başlangıç tedavisi

- a. **Kortikosteroid tedavisi:** Kortikosteroidler erişkin OİHA tedavisinde birinci basamakta ilk tercih edilen ilaçlardır. Metil prednizolon veya prednizolon şeklinde parenteral (iV) veya oral başlanır. Prednizolon genelde 1-2 mg/kg/gün tek veya bölünmüş dozlarda verilip, hastaların çoğunda 2-3 hafta içinde yanıt alınır. (1,4,5) İstenen yanıt elde edilemezse steroid dozu artırılabilir. (1) Prednizolona genellikle hemoglobin >10 gr/dl düzeyine gelinceye dek başlangıç dozunda devam edilir, daha sonra 20 mg/gün dozuna ulaşılan kadar hafta da 10 mg, günlük 20 mg/gün dozuna ulaşıktan sonra haftada 5 mg olarak steroid dozu azaltılarak tedavi 3-4 ay daha devam edilerek ilaç kesilir. (5)

Tedavi cevabını değerlendirmek için aralıklı olarak hastanın; tam kan sayımı, retikülosit, LDH, DAT'ı yakın takip edilmelidir. (5) DAT testi negatifleşmeden tedavi kesilmemelidir. (1)

Hastaların %80'i steroid tedavisine yanıt verse de, yanıt alınan bu hastaların 2/3'ünde steroid dozu azaltılırken nüks gelişir. (4) Steroid tedavisine ilk 3 hafta içinde cevap alınamayan, steroid tedavisine yanıtı iken doz azaltımı esnasında nüks gelişen veya uzun dönem de yan etkileri nedeniyle steroid kullanamayacak olanlarda 2. basamak tedaviler düşünülmelidir. (5)

Steroid tedavisi kısa dönem de genellikle iyi tolere edilir, ancak uzun dönem kullanımlarında gelişen en önemli komplikasyonları; cushingoid görünüm, hipertansiyon, hiperglisemi, osteopeni, osteoporoz, peptik yakınmalar, psikoz, strialar, immünsüpresyon, katarakt, nadiren avasküler nekrozdur. (5)

# KONUŞMA METİNLERİ

Üç aydan uzun süreli steroid kullanan hastalara kalsiyum ve D vitamini desteği sağlanmalıdır. (5)

**b. Rituximab:** OİHA'da, steroid ile birlikte ya da tekli ajan olarak yeni tanı almış veya standart tedaviye refrakter hastalarda kullanılabilir. Rituximab için optimal doz, süre tam bilinmese de genellikle 375mg/m<sup>2</sup>/gün, haftada bir, 4 doz İV uygulama şeklinde kullanılmaktadır. (1, 5, 7) Yeni tanı OİHA'da Rituximab ile birlikte prednizolon kullanımının, tekli prednizolon tedavisine göre yanıt oranlarının daha iyi olduğu bilinmektedir. (5) 2013'te yeni tanı 64 OİHA'da prednizolon ve prednizolon+rituximab alan hastaların 12 aylık yanıt oranları karşılaştırıldığına; sırasıyla %36'ya %75, 36 aylık takiplerde ise %45'e %70 yanıtların devam ettiği, yan etkilerin ise her iki grupta benzer olduğu bildirilmiştir. (8)

Rituximab aktif hepatit B olan olgularda kullanılmaz. En sık görülen yan etkileri: İnfüzyon reaksiyonları, immün-süpresyon, progresif multifokal lökoensafolapati, serum hastalığı ve anafilaksidir. (5,7)

**c. İvİG:** OİHA'da tek ajan olarak ivig verilmesinin etkinliği sınırlıdır, ancak öteki tedavi ajanları ile birlikte verilmesi yararlı olabilir. Steroid ve rituximab almış hastalarda hala transfüzyon bağımlılığı devam ediyorsa, eritrosit yaşam süresini artırarak transfüzyon ihtiyacını azaltabilir. (5) İvig bu etkisini; makrofajlardaki Fc reseptörlerini bloke edip, eritrositlerin dalak ve karaciğerde yıkımını azaltarak gösterir.(5) OİHA'da 1gr/kg/gün 5-7 gün IV uygulanır. OİHA'da ivig etkinliği %30-40'dır. (5) Ancak etkisi geçicidir. Hastada trombositopenide eşlik ediyorsa (evans sendromunda) trombosit sayısını da yükseltir. (1)

İvig tedavisine bağlı gelişen yan etkiler genellikle hafif ve geçicidir, ancak ciddi yan etkiler de görülebilir. (9) En sık görülen yan etkiler: baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, ateş, titreme, halsizlik, taşikardi, aritmi, hipotansiyon, alerjik reaksiyondur. (9, 10)

Nadir görülen yan etkiler: anafilaksi, hemolitik anemi de kötüleşme, böbrek yetmezliği ve trombozdur. (10) Anafilaksi; selektif IgA eksikliği olanlarda görülebilir, bu olgulara IgA içermeyen ivig verilmelidir. (9, 10)

## 2. Sıcak Reaktif İmmün Hemolitik Anemi'de tekrarlayan ve dirençli hastalıkta tedavi

**a. Splenektomi:** Steroid ve rituximab tedavisine yanıtız veya remisyonu korumak için yüksek doz steroid kullanımını gerektiren erişkin hastalarda ikinci basamak tedavide engel bir durum yoksa splenektomi yapılması önerilmektedir. (1,4,5) Splenektomi ile hem eritrosit yıkım yeri, hemde önemli bir antikor yapım yeri ortadan kalkmış olur. (4,5) OİHA'da splenektominin etkinliği steroid tedavisine benzer olup yanıt oranları %75 civarındadır. (5) Cerrahi işlemden 2-3 hafta önce polivalan 3'lü aşılarda (meningokok, pnömokok, hemophilus influenza) uygulanmalı, 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. (1,5,10) OİHA'da cerrahi prosedüre bağlı VTE riski nedeniyle tromboz profilaksi yapılmalıdır. (5)

OİHA'da splenektominin kontrendike olduğu durumlar; Otoimmün lenfoproliferatif sendrom, soğuk aglütinin hastalığı, paroksizmal soğuk hemoglobinürisidir. (5)

Splenektominin en önemli komplikasyonları ise: kanama, infeksiyon, trombozdur. (10)

## b. Diğer tedaviler:

**Azotiyoprin:** Tüm tedavilere cevapsız olan hastalarda azotiyoprin 50-150 mg/gün p.o verildiğinde yanıt oranlarının iyi olduğu, uzun dönemde toksitelerinin az olduğu bildirilmektedir. (5) 2019'da tedaviye refrakter ciddi OİHA 54 vakalık bir çalışmada siklofosfamid ile karşılaştırıldıklarında azotiyoprinin yanıt oranları %79 iken siklofosfamidin yanıt oranları %59 bulunduğu bildirilmiştir. (11)

**Siklofosfamid:** Ciddi düzeyde anemisi olmayan hastalarda 100 mg/gün p.o veya İV 500-750 mg her 3-4 haftada bir olacak şekilde verilebilir. (1,5) Ancak steroid ve rituximab cevapsız, günde iki ünite veya daha fazla eritrosit süspan-siyonu ihtiyacı olan yatan hastalarda tek doz 600-750 mg/m<sup>2</sup> veya 50 mg/kg/gün 4 güne kadar yüksek dozlarda da verilebilir. (5) Siklofosfamid kemik iliği baskılanması, saç dökülmesi, gonadal toksisite, mesane irritasyonuna bağlı

# KONUŞMA METİNLERİ

hematüri ve lökomojenik yan etkilere sahip bir ajandır. (5) Tedavinin sabahları tek dozda ve hidrasyonla yapılması mesane irritasyon riskini azaltır. (1,5)

**Mikofenolat mofetil:** Standart tedaviye dirençli OİHA'da, 500-1000 mg/gün ikiye bölünmüş dozda p.o başlanır, 1000-2000 mg/gün dozuna kadar doz artırılabilir. (1,5) **vinka alkaloidleri:** 1 mg/m<sup>2</sup>/hafta 4 doz verilebilir. (1)

**Siklosporin A:** 5-10 mg/kg/gün p.o günlük doz ikiye bölünmüş olarak başlanır, hematolojik cevap ve renal fonksiyonlara göre doz ayarı yapılabilir. (5)

**Danazol:** Başlangıçta 200 mg/gün başlanıp, ihtiyaç halinde 600-800 mg/gün dozlara çıkılabilir, cevap alındıktan sonra yanıt devamı için 200 mg dozuna tekrar düşülebilir. (5)

**Sirolimus:** Çocuklarda ve genç erişkinlerde beraberinde otoimmün lenfoproliferatif sendrom mevcut ise, sirolimus tedavisine yanıtlar iyidir. (5)

**diğer tedaviler:** Standart tedavilere dirençli hastalarda **plazmaferez** immünsüpresif tedavilere ilave olarak vaka bazında yapılabilir.(5) OİHA'da plazmaferez ASFA (American Society for Apheresis) terapötik kategorilerine göre kategori 3 olarak değerlendirilir. (5)

**Hematopoyetik kök hücre tranplantasyonu;** Tüm tedavilere yanıtız hastalar bu tedavi için değerlendirilebilir. (1)

Alemtuzumab, Bortezomib, Daratumumab, Eculizumabın Güncel pratikte olmayıp vaka bazında etkili oldukları bildirilen çalışmalar mevcuttur. (5)

**Soğuk Reaktif İmmün Hemolitik Anemi'de tedavi:** Soğuk antikorlu otoimmün hemolitik anemi de asemptomatik ve anemisi hafif olan vakalar tedavi verilmeden takip edilebilirler. (1,4)

Sıcak antikorlu OİHA'da etkili olan steroid tedavisinin soğuk reaktif immün hemolitik anemide yeri yoktur. (4) Hemoliz yeri intravasküler ve karaciğer olması nedeniyle splenektomi yapılmasının da yararı yoktur. (1)

**Tablo 2: Soğuk antikorlu otoimmün hemolitik anemi tedavisi. (1)**

Tedavi	Açıklama	Özel durumlar
Nedene yönelik tedavi	Altta yatan hastalığın tedavisi	Örnek; lenfoproliferatif hastalık, enfeksiyonlar
Hastanın sıcak ortamlarda tutulması ve/veya hastanın ısıtılması	Özellikle hafif bir hemoliz varsa tek başına yeterli olur.	
İmmüsupresif tedavi	tedavi Siklofosamid 100-150 mg/gün dozunda verilir. Klorambusil 2-4 mg/gün dozunda verilir. Rituksimab 375 mg/ m <sup>2</sup> /hafta İV infüzyon, 4 hafta uygulanabilir.	
Plazmaferez	İmmüsupresif tedaviye ek olarak yapılabilir.	Bu hastalarda, plazmaferez yapılırken, kanın ısısının düşürülmemesine dikkat edilir.
Transfüzyon desteği	Verilecek kan ile ilgili tüm testler 37°C'de yapılır. Uygunluk testleriyle saptanan en uygun kan verilir.	Kan verilirken, kanı 37°C'de tutabilecek bir ısıtıcı kullanılması önerilir.

Bu tedavilere dirençli hastalarda rituximab+ bendamustin veya rituximab+ fludarabin kombine verilmesinin iyi yanıtlar sağladığı bildirilmiştir. (1) Eğer rituximab dirençli hastalarda kombine tedavi verilemiyor ise bortezomib kullanılabilir. (1)



# KONUŞMA METİNLERİ

## Kaynaklar:

1. Otoimmün Hemolitik Anemi. Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği, 2019.
2. Merve PAMUKÇUOĞLU, Gülsan TÜRKÖZ SUCAK. Otoimmün Hemolitik Anemide Tanı ve Tedavi Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics. 2016;9(1):52-61.
3. Seçkin ÇAĞIRGAN, **İmmün Hemolitik** Anemiler, Immune Hemolytic Anemias. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics. 2011;4(3):64-70
4. KERN William F. PDQ HEMATOLOGY 2002;115-136
5. Carlo Brugnara, MD, Robert A Brodsky, MD. Warm autoimmune hemolytic anemia (AIHA) in adults- UpToDate, Aug 07,2020.
6. Robert A Brodsky, MD. Diagnosis of hemolytic anemia in adults-UpToDate, Jan 07, 2021
7. Ronald S. Go,1 Jeffrey L. Winters,2 and Neil E. Kay1How I treat autoimmune hemolytic anemia. BLOOD, 1 JUNE 2017 x VOLUME 129, NUMBER 22;2971-79
8. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol. 2013;163(3): 393-399.
9. Donald M Arnold. UpToDate, july 2019
10. İTP Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği, 2011.
11. Hantawee pant C, Pairattanakorn P, Karaketklang K, Owattanapanich W, Chinthammitr Y. Efficacy and safety of second-line treatment in Thai patients with primary warm-type autoimmune hemolytic anemia. Hematology. 2019 Dec;24(1):720-726.
12. Efficacy and safety of second-line treatment in Thai patients with primary warm-type autoimmune hemolytic anemia..Hematology. 2019 Dec;24(1):720-726.

# KONUŞMA METİNLERİ

## OPİOİDLER

### OLGUN DENİZ

PALYATİF BAKIM ÜNİTESİ, İÇ HASTALIKLARI VE GERİATRİ, BURSA ŞEHİR HASTANESİ

Opioidler, orta dereceli ve şiddetli ağrıların giderilmesinde belirgin yararlar sağlayan ve sık kullanılan ilaçlardır. Güvenli, farklı uygulama seçenekleri olan, titrasyonu kolay ve tüm ağrı türleri için (somatik, visseral, nöropatik) etkindir. Bu ajanların farmakolojik etkileri başlıca 3 farklı opioid reseptörü (mü, delta ve kappa reseptörleri) ile karmaşık etkileşimleri sonucu ortaya çıkar.

Opioidler mü reseptörü üzerindeki etkilerine göre, saf mü reseptörü agonistleri, agonist-antagonistleri (parsiyel agonistler ve mix agonist-antagonistler) ve saf mü reseptörü antagonistleri olarak ayrılır. Mü reseptör antagonistleri opioid etkilerini önlemek veya tersine çevirmek için kullanılırlar.

Saf mü reseptör agonistleri: Kodein, hidrokodon, dihidrokodein, morfin, hidromorfon, fentanil, oksikodon, oksimorfon, levorfanol, methadon, meperidin)

Miks agonist-antagonistler: Buprenorfin, butorfanol, dezosin, nalbufin, pentazosin

Dünya Sağlık Örgütü'nün kronik kanser ağrısında önerdiği basamak yöntemi, ağrı tedavisi ile ilgilenenlerin sıklıkla uyguladığı bir yöntemdir. Buna göre ağrı tedavisinde üç basamaklı analjezik kullanımı önerilmektedir:

1. basamak: Non-opioid analjezikler (parasetamol, aspirin) + adjuvan ilaçlar
2. basamak: Zayıf opioidler (kodein, buprenorfin, tramadol) + non-opioidler (gerektiğinde) + adjuvan ilaçlar
3. basamak: Güçlü opioidler (morfin) + adjuvan ilaçlar

İlk basamakta, parasetamol, aspirin ve NSAİ (Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar) kullanılır. Burada tercih edilen ilacın uygun doz ve sıklıkta kullanılmasına rağmen ağrı etkin bir şekilde giderilemezse ikinci basamağa geçmek gerekir. Bir ilacın etkinliği azaldığında aynı gruptan başka bir ilaca geçilmemeli, bu durumda bir üst basamakta yer alan ilaçlara başlanmalıdır. İkinci basamakta, zayıf opioid ilaçlar kullanılır. Üçüncü basamakta, güçlü bir opioid olan morfin kullanılır. İlk tercih edilecek, oral ya da transdermal

uygulama şeklindeki non-invaziv yollardır. Daha sonra parenteral, epidural, intratekal, intraserebroventriküler yöntemler de uygulanabilir.

#### Referanslar

1. Suer M, Sehgal N (2021) Opioids. In: Questions and Answers in Pain Medicine. Springer, pp 217-226
2. Vearrier D, Grundmann O (2021) Clinical pharmacology, toxicity, and abuse potential of opioids. The Journal of Clinical Pharmacology 61:S70-S88
3. Davis MP, Digwood G, Mehta Z, McPherson ML (2020) Tapering opioids: a comprehensive qualitative review. Ann Palliat Med 9 (2):586-610

# KONUŞMA METİNLERİ

## MİGREN TEDAVİSİNDE İLAÇ YAN ETKİLERİ

### ÖZGE ÖCEK

SBÜ İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Migren tekrarlayan, unilateral, şiddetli, zonklayıcı karakterde, 4-72 saat sürerek hayat kalitesinin bozulmasına ve iş gücü kaybına neden olan, değişik istatistiksel verilere göre prevalansı %16,2- 22,7 arasında değişen bir baş ağrısı hastalığıdır. Bazı ataklar öncesinde aura ismini verdiğimiz görsel, somatik, duysal veya vestibüler belirtiler görülebilir. Etkili tedavi ile atak süreleri kısaltılabilir, şiddeti azaltılabilir ya da ataklar seyrekleştirilebilir. Öncelikle tetikleyici faktörler sorgulanmalı ve varsa bunların düzeltilmesi istenmelidir. Örneğin uykunun düzenli olması, uzun süre aç kalınmaması yanı sıra hormonal değişiklikler ve hormonal tedavilerin kullanılması, tiramin, nitrat içeren gıdaların tüketilmesi, alkol, madde, kafein bağımlılığı, Lodos rüzgarı, stres, parlak ışık, keskin koku maruziyetinden kaçınılması önerilebilir. Ancak bu önerilere uyulsa bile atak tetiklenebilir. Bu durumda atak tedavisi gerekecektir. Aylık atak sıklığı fazlaysa veya günlük yaşam aktivitelerini çok fazla bozuyorsa, atak tedavileri kontraendikeyse ya da bu tedavilerin ciddi yan etkileri varsa, atak ilaçlarının etkisi yeterli gelmiyorsa, daha önceki ataklara enfakt, hemipleji gibi ciddi komplikasyonlar eşlik ediyorsa profilaktik tedavi tercih edilebilir (1,2).

#### Akut Migren Atağı Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

##### 1. Nonspesifik Tedavi

Bu tedaviler hafif-orta düzeyde migren ağrıları olan hastalar için yeterli geliyorsa tek başına ya da orta-ağır ağrı atakları olan hastalarda migren spesifik tedaviler ile kombine olarak tercih edilebilir. (2,3)

**Basit analjezikler:** Asetil salisilik asit (ASA), Asetaminofen (parasetamol), Metamizol, Tolfenamik asit bu grup içinde yer alır. Piyasada bu analjeziklerin ikili ya da kafein de eklenerek üçlü olarak kombine edildiği preparatlar da bulunmaktadır (2). On üç çalışmanın sonucunun derlendiği bir makalede akut migren atağı sırasında 1000 mg ASA kullanımının 50 ya da 100 mg sumatriptan kullanımı ile benzer olduğu ayrıca ASA yanında metoklorpropamid alındığında bulantı ve kusma semptomlarının da azaldığı belirtilmiştir. Yan etkilerin ise plaseboya göre hafifçe fazla, sumatriptana göre oldukça az görüldüğünden bahsedilmiştir. (4) Doza bağımlı olarak GIS şikayetleri, tin-nitus, vertigo, geçici iştme kaybı, kanama zamanının uzaması ASA'nın yan etkileridir. Aşırı duyarlılığı olanlarda, kanama diatezinde, G6PD-eksikliği, gebeliğin son üç ayında, GIS kronik ve aktif ülseri olanlarda kullanılmamalıdır (5). Asetaminofen 1000 mg/gün alınması yapılan çalışmalarda plaseboya göre üstün bulunmuştur. Yüksek doz ve sık kullanım olduğunda yan etkileri görülebilir (6). Alerjik reaksiyonlar, bulantı, kusma, insomia, hepatotoksisite görülen yan etkiler arasındadır (5).

**Non-steroid Antienflamatuvar İlaçlar (NSAİİ):** İbuprofen (200-800 mg/gün), flurbiprofen (100-200 mg/gün), naproksen (500-1000 mg/gün), ketorolak (30 mg IV, 60 mg IM), ketoprofen (50-100 mg/gün), deksketoprofen (50 mg/gün), diklofenak (50-100 mg/gün), etadolak (400-800 mg/gün) bu grupta sayılabilir (2). Ketoprofen IV ya da IM kullanımının migren spesifik ajanlar kadar etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (7). Diklofenak 50 mg oral formunun ise diğer oral ajanlardan daha hızlı ve etkili ağrı azalmasını sağladığına dair bir yayın vardır (8). Elimizdeki veriler sınırlı olmakla birlikte, migrende indometazinin pek yeri olmadığı bilinse de, özellikle fitil formunun bulantısı ve sık atakları olan hastalarda fayda edebildiği bildirilmiştir. NSAİİ'lerin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalar henüz yetersizdir. Bu nedenle bir NSAİİ etkisiz olduğunda diğer NSAİİ'ler denemelidir (6). Bu ilaçların yan etkileri arasında bulantı, dispepsi, mide ülseri ya da kanaması, diyare, kan basıncında artma, intersitisyel nefrit, nefrotik sendrom, akut nefrotik yetmezlik, akut tübüler nekroz, hemostazda yavaşlama, kanama süresinde uzama, aplastik anemi, trombositopeni, agranülositoz, kan diskrazileri, fotosensitivite sayılabilir (5).

**Antiemetikler:** Ataklar sırasında yoğun bulantı kusma şikayeti olan hastalarda antiemetik ya da prokinetik ajanlar (domperidon, metoklopramid) tedaviye eklenebilir. Bu ilaçlar aynı zamanda mide ve barsak hareketlerini etkileyerek ilaçların emilimini artırır ve ağrı kesicilerin etkisini yükseltirler. Yan etki olarak metoklopramid sedasyon,

# KONUŞMA METİNLERİ

huzursuzluk, akatizi, akut distonik reaksiyonlara, domperidon ise prolaktin düzeyinde artışa, sedasyona ve EKG'de QT aralığında artışa bağlı olarak hayatı tehdit edebilen kardiyak aritmilere yol açabilir. Ondansetron ise kendisi yan etki olarak baş ağrısına yol açabildiğinden migrende pek tercih edilmemektedir. (2,6).

**Narkotik Analjezikler:** Migrenin primer tedavisinde yeri yoktur. Akut atak ilaçlarına yanıt alınmadığında ya da özellikle iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon gibi nedenlerle akut atak ilaçları kullanılmadığında, migren durumunda kullanılabilirler. Bu grupta meperidin (50-150 mg IM ya da IV), morfin (5-15 mg), tramadol (oral 50-100 mg parenteral 100 mg, rektal 5 mg) butorfanol (nazal) sayılabilir. Bağımlılık oluşturabilirler. Yan etki olarak hipotansiyon, bulantı, kusma, baş dönmesi, sedasyon, konstipasyon, konfüzyon, kognitif bozukluk, solunum depresyonu yapabilirler (5).

## 2. Migren Spesifik Tedavi

Bu grupta yer alan ilaçlar temel olarak serotonin reseptörleri üzerinden etkilidir ve orta-ağır migren ataklarında tercih edilirler.

**Triptanlar:** Serotonin reseptörü olan 5HT<sub>1B-D</sub> agonisti olarak etki göstererek vazokonstriksiyona yol açarlar (9,10). Trigeminal sinirin aktivasyonunu azaltırlar, kalsitonin gen ilişkili peptid düzeyini ve diğer vazoaaktif peptidlerin düzeylerini düşürürler. Ayrıca bu reseptörlerin aktivitesi ile beyin sapındaki ağrı modüle edici yollar da inhibe olur ve dural nosisepsiyon azalır. Triptanlara cevapsızlık varsa doğru tanının migren yerine diğer primer baş ağrıları ve sekonder baş ağrıları olma olasılığı akla gelmelidir. Triptanları ağır migren ataklarının akut tedavisinde ilk tercih edilecek ilaçlardır (11). Bugüne kadar onaylanmış 7 farklı triptan vardır: sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, almotriptan, eletriptan, frovatriptan. Sumatriptan bu grubun ilk ilacıdır ve altın standart olarak bilinir. Oral, subkutan ve nazal olmak üzere üç formu vardır. Zolmitriptanın da oral ve nazal olarak iki formu vardır. Diğer triptanlar ise sadece oral yolla kullanılmaktadırlar. Naratriptan ve frovatriptan triptanlar arasında en yavaş etki başlangıcı olanlardır, bu nedenle yan etki geliştirme eğilimleri de diğerlerine göre azdır, daha kolay tolere edilirler (3,9). Triptanların bilinen yan etkileri arasında ateş basması, halsizlik, sersemlik, baş dönmesi, bulantı, parestezi, ağız kuruluğu, disfaji, göğüs ağrısı sayılabilir. Nazal formları ayrıca ağızda tat duyusunda bozulmaya neden olabilir ve sinüzit, nezle gribal enfeksiyon gibi durumlarda kullanılmaları önerilmez. Subkutan form ise enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlara neden olabilir (3,10). Kullanılması kontraendike olan durumlar ise serebrovasküler ya da kardiyovasküler hastalık öyküsü, kontrolsüz hipertansiyon, periferik vasküler hastalık, kardiyak aritmi, iskemik kolon hastalığı, hemiplejik migren, gebelik, son 24 saat içinde ergotamin kullanmış olmaktır. Ayrıca selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ile birlikte kullanıldığında seratonjik sendroma yol açabilirler. Ancak bu durum oldukça nadirdir, bu nedenle pek çok baş ağrısı ile ilgilenen pek çok nörolog, yarar zarar oranını göz önüne alarak ve hastaları yakın takip ederek SSRI ve SNRI'lar ile triptanları kombine edebilmektedir. (8, 12).

**Ergo ve türevleri (Ergotamin tartarat ve Dihidroergotamin):** Bu ilaçlar 5HT<sub>1B/1D/1F</sub> reseptörlerine agonist etkili iken, 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>2A</sub>, adrenerjik, kolinerjik ve dopaminerjik reseptörlere de bağlanır. Bu geniş etki yelpazesi dihidroergotamin (DHE)'nin triptanlara cevap vermeyen migren hastalarında bile etkili olabildiğini sağlar. Ayrıca 5HT<sub>1B/1D</sub> reseptörlerinden yavaş ayrılması akut migren atakları üzerindeki uzun süren etkisini açıklamaktadır. Hatta IV yol ile uygulandığında etki süresi birkaç gün sürebilir ve allodini semptomuna da etkili olduğu gösterilmiştir (13). Birçok ülkede farklı uygulama şekilleri vardır ve yan etkileri de bu uygulama şekillerine bağlı olarak değişebilmektedir. Oral form bulantı, kusma, kas krampları uykusuzluk, intranazal form rinit, tat değişikliği, uygulama bölgesi reaksiyonları, IV formu baş dönmesi, uyuşukluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, flaşing, artmış terleme, anksiyete ve ciltte kaşıntı yapabilir. Kronik alımlarda serebral ve periferik iskemik hastalıklar, hipertansiyon, tasikardi, renal yatmezlik, baş ağrısı yapabilirler. Oral formlarının yan etkileri parenteral formlara göre daha azdır. Ayrıca kafein ile kombine preparatları da bulunmaktadır. Ergo preparatları periferik vasküler hastalığı, kardiyovasküler hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu, karaciğer ve böbrek hastalığı olanlarda ve gebelerde kontraendikedir (11,14).

### 3. Yeni Gelişmekte Olan Migren Tedavileri:

**Kalsitonin Geni İlişkili Peptid (CGRP) Antagonistleri (Gepantlar):** CGRP pek çok dokudan salgılanmakta olan 37 aminoasitten oluşan bir peptid yapıdır. Santral sinir sisteminde yaygın etkinliği olan bir nöropeptid olmakla birlikte trigeminovasküler uyarıların migren ağrısına dönüşmesinde rolü vardır (5, 16). Migren ağrısı sırasında CGRP düzeyleri artmaktadır (17). Gepantlar CGRP reseptörlerini inhibe eden oldukça küçük yapılu moleküllerdir. Olcegepant geliştirilen ilk anti-CGRP moleküldür. Baş ağrısı sıklığını azalmıştır ancak düşük biyoyararlanımı ve intravenöz kullanılması nedeniyle çalışmaları durdurulmuştur. Telcegepant ise ilk oral preparattır ancak hepatotoksitesisi nedeniyle geliştirilmesi devam etmemektedir. Ubrogapant FDA tarafından 2019 da onaylanmıştır. Bilinen yan etkileri mide bulantısı, somnolans ve ağız kuruluğudur. Yapılan bir çalışmada ayda sekiz keze kadar kullanılmasında herhangi bir yan etki görülmemiş ve güvenli bulunmuştur. Migren atağı sırasında ubrogapant ek dozu 2-24 saat içinde alınabilir (18). Rimegepant ise 2020'de onaylanmıştır. Yan etkileri bulantı ve hipersensitivite reaksiyonlarıdır (19). Çalışmalarında ayda 15 ten fazla alımında güvenilirlik kanıtı yoktur. Migren atağı sırasında günde bir kezden daha sık alınması önerilmez (20).

CGRP antagonisti ilaçlar vazokonstriksiyona neden olmadığından kardiyovasküler hastalığı olan kişilerin kullanması teorik olarak güvenlidir. Ancak yine de son 6 ay içinde iskemik inme ya da miyokard infarktüsü gibi vasküler bir olay yaşayan kişilerde gepant kullanımı ile ilgili bir çalışma yoktur (21). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada orta serebral arter oklüzyonundan 12-20 dakika sonrasında gepant kullanımının enfakt alanını genişlettiği ve nörolojik defisiti kötüleştirdiği rapor edilmiştir (22). Atogepant ve intranasal gepant olan vazogepantın henüz çalışmaları devam etmektedir (23).

**Monoklonal antikorlar:** İlk jenerasyon gepantların hepatotoksik olması monoklonal antikorların gelişimi konusundaki çalışmaların başlamasını sağlamıştır. Monoklonal antikorlar yüksek stabiliteye sahip, hedeflerine afinite ile bağlanan, özgül, uzun yarı ömürlü ve büyük sentezlenmiş IgG molekülleridir. İlk monoklonal antikor olan erenumab CGRP reseptörünü hedeflemektedir. Diğer üç monoklonal antikor olan galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab CGRP ligandına bağlanmaktadır. Kan beyin bariyerinden geçemezler. Retiküloendotelial sistem tarafından temizlenerek atılırlar. 9-12 haftada bir parenteral uygulanmaktadır. Yan etki olarak enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, eritem, kaşıntı, ağrı bildirilmiştir. Erenumab ile %3 oranında konstipasyon gelişmiştir Monoklonal antikorların kısa dönem kullanımında düşük titrede nötralizan antikor geliştiği saptanmakla birlikte bu durum ilaçların uzun dönem etkilerini etkilememiştir. Yan etkileri oldukça az olduğundan tolerabiliteleri yüksektir ve ilaç bırakma oranları da düşüktür (23).

**Ditanlar:** Selektif 5HT<sub>1F</sub> agonisti olan lasmitidan bu gruptadır. Trigeminal sistem üzerinden etkilidir ancak 5HT<sub>1B</sub> reseptörüne zayıf afinite gösterdiğinden vazokonstriksiyona yol açmaz. Bu durumda baş ağrısı triptanlara iyi yanıt veren ancak vasküler kontraendikasyonları nedeniyle bu ilaçları kullanmayan hastalar için bir çözüm yolu olabilir. Yapılan çalışmada lasmitidanın alımından sonraki 2 saat içinde baş ağrısını ortadan kaldırma oranı 50-100 ve 200 mg lık dozları verildiğinde %28 ile %39 arasında değişmekte iken bu oran plaseboda %15 bulunmuştur (p<0,01) (24). Baş ağrısı atağı sırasında ikinci doz lasmitidanın faydası net değildir bu nedenle 24 saat içinde yalnızca bir doz alınmalıdır (25). Hastaların 52 hafta boyunca izlendiği uzun dönem bir çalışmada ayda dört doza kadar lasmitidan alımı yan etki gelişimi açısından güvenli olarak rapor edilmiştir (26). Bilinen yan etkileri baş dönmesi, fatik, parastezi, bulantı ve sedasyondur. Sedasyon yapabilmesi nedeniyle daha çok yatmadan önce alınması ve alımından sonra araç kullanmak gibi dikkat gerektiren işlerden uzak durulması önerilmelidir (24). Triptanlar ile benzer olarak seratonin düzeyini arttıran ilaçlar ile birlikte alındığında seratonerjik sendroma yol açabileceği bildirilmiştir. Lasmitidan ayda dört kezden daha fazla alındığında ilaç aşırı kullanım baş ağrısına da sebep olabilmektedir. Ayrıca düşük bir potansiyeli olsa da ilaç kötüye kullanımı açısından riskli olduğu tahmin edilmektedir (27).

### 4. Migren Profilaksisinde Kullanılan İlaçlar

**Antihipertansifler:** Bu grup içinde en sık kullanılan ve migren baş ağrısı profilaksisinde birinci sıra ilaç olarak kabul edilen beta-blokerlerdir. Propranolol, metoprolol, atenolon ve timolol beta blokerler içinde tercih edilenlerdir. Beta-blokerler içinde migren profilaksisi için en çok kullanılanı propranolol, en kardiyoselektif olanı metoprolol-

# KONUŞMA METİNLERİ

dür. Yan etkileri arasında uykuya meyil, yorgunluk, uyku ve bellek bozuklukları, depresyon, bradikardi, egzersiz intoleransı, hipotansiyon ve impotans sayılabilir. Astım, kalp yetmezliği, 2-3. Derece AV blok, sinüs bradikardisi, depresyon ve diyabette kullanılmaları önerilmez. Kalsiyum kanal blokerinden flunarizin ve verapamil özellikle auralı migren ve hemiplejik migren profilaksinde faydası gösterilen bir diğer antihipertansif ajanlardır. Flunarizin vestibüler migrende ilk tercih ilaç olarak bilinir. Ancak uzun süreli kullanımda depresyonu arttırabilir, uyku hali, kilo alımı, halsizliğe yol açabilir ve özellikle 40-50 yaş üzeri kullanımda parkinsonien belirtilere neden olabilir. Verapamilin ise bilinen en sık yan etkisi konstipasyondur. Kalsiyum kanal blokerleri, beta-blokerlerin kontraendike olduğu durumlar olan astı ve raynould fenomeninde iyi birer seçenektir (2, 28).

**Antidepresanlar:** Trisiklik antidepresanlardan amitriptilin bu grubun en eski ve en etkili migren profilaksi ilacıdır. Düşük dozdan başlanıp yavaş doz artımı yapıldığında genellikle iyi tolere edilir. Bilinen en sık yan etkileri arasında kilo alımı, ağız kuruluğu, konstipasyon, aritmiler, sedasyon, görme bulanıklığı sayılabilir. Ayrıca diğer SSRI ve SNRI ilaçlar da özellikle migren ve gerilim tipi baş ağrısı ya da migren ve fibromiyalji birlikteliği olduğunda sıkça tercih edilir. Bunlar içinde de migren profilaksisinde en etkili olan venlafaksindir. Yan etkileri içinde gastrointestinal sistem yan etkileri, tansiyon artışı, iştahsızlık, sinirlilik, uykusuzluk, cinsel işlev bozukluğu vardır (29). Son yıllarda yapılan çalışmalarda duloksetinin migrenli kişilerde ağırlı gün sayısının %50 oranında azalttığı bildirilmiştir (30). Yan etkileri venlafaksin ile benzerdir ancak bırakılması sırasında daha az çekilme sendromuna yol açtığı bilinmektedir (28).

**Antiepileptikler:** Migren profilaksisinde oldukça etkili ilaçlar olmasına rağmen yan etki profili nedeniyle kullanımı diğer ilaçlara göre daha sınırlıdır. Topiramate en sık tercih edilendir. Yan etkileri arasında kognitif yavaşlama, kelime bulma güçlüğü, hafızada azalma, kilo kaybı, nefrolitiazis, parmaklarda pareteziler, metabolik asidoz ve görsel akomodasyonda bozulma vardır. Etkisi akıntılanmış diğer bir antiepileptik sodyum valproattır. Ancak migren hastalarının çoğunluğunun doğurganlık çağında kadınlardan oluşması nedeniyle teratojenik etkileri kullanımını oldukça kısıtlamaktadır. Yan etkileri somnolans, kilo alımı, saç dökülmesi, hepatotoksisite, trombositopeni, tremor, bulantı, kusmadır. Gabapentin ve pregabalinin migren hastalarında sıkça gelişen ilaç aşırı kullanımında, akut, profilaktik tedavide yeri vardır. Ancak ilaç kötüye kullanımına oldukça açık preparatlardır ve uyku hali, vertigo, nefrotoksisite, tremor, sinirlilik yapabilirler (31).

**Botulinum Toksini:** Saçlı deride belirlenmiş 31 noktaya toplam 155 Ü olacak şekilde Onabotulinum Toksin A enjeksiyonu yapılması şeklinde uygulanır. Ortalama üç ay süre ile migren hastalarının ağırlı gün sayısını azalttığı gösterilmiştir. Yan etki olarak alerjik reaksiyonlar ve yapılan kasa bağlı olarak yutma güçlüğü, kafanın öne düşmesi, göz kapağındave kaşlarda düşme, çift görme sayılabilir (32).

**Melatonin:** Menstrüel migren, kronik migren tedavisinde özellikle uyku düzensizliği ile beraber ise tercih edilebilir. Yan etki olarak baş dönmesi, bulantı, baş ağrısı, tremor, anksiyete, hipotansiyon sayılabilir. Agomelatin melatonin reseptör agonistidir. Migren ve depresyon birlikteliğinde faydası gösterilmiştir (32,33).

## Kaynaklar

1. Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, Loder E. The Prevalence, Impact, and Treatment of Migraine and Severe Headaches in the United States: A Review of Statistics From National Surveillance Studies. *Headache* 2013;53:427-36.
2. Fethi İDİMAN. Migren Baş Ağrısı, Tipleri, Tanı ve Tedavi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2018;11(1):28-42
3. By Jessica Ailani, MD, FAHS, FAAN Acute Migraine Treatment. *Continuum (minneapolis)* 2021;27(3, headache):597-612.
4. Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Apr 14;(4):CD008041.
5. Up to date (2021). Acute treatment of migraine in adults (2021)[30.08.2021 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults> adresinden ulaşılmıştır]

# KONUŞMA METİNLERİ

6. Taggart E, Doran S, Kokotillo A, et al. Ketorolac in the treatment of acute migraine: asystematic review. *Headache* 2013; 53:277.
7. Diener HC, Montagna P, Gács G, et al. Efficacy and tolerability of diclofenac potassiumsachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study in comparison withdiclofenac potassium tablets and placebo. *Cephalalgia* 2006; 26:537.
8. Şebnem Bıçakçı, Musa Öztürk, Serap Üçler, Necdet Karlı, Aksel Siva. Baş ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar. Türk Nöroloji Derneği Baş ağrısı Çalışma Grubu. Galenos yayınevi, İstanbul, 2018.
9. Johnston MM, Rapoport AM. Triptans for the management of migraine. *Drugs* 2010; 70:1505.
10. Cooper W, Doty EG, Hochstetler H, Hake A, Martin V. The current state of acute treatment for migraine in adults in the United States. *Postgrad Med.* 2020 Sep;132(7):581-589.
11. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015;55(1):3-20.
12. Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of coprescription of triptan antimigraine drugs and selective serotonin reuptake inhibitor or selective norepinephrine reuptake inhibitör antidepressants with serotonin syndrome. *JAMA Neurol* 2018;75(5):566-572.
13. Tfelt-Hansen PC. Relatively slowand long-lasting antimigraine effect of dihydroergotamine is most likely due to basic pharmacological attributes of the drug: a review. *Cephalalgia* 2013;33(13): 1122-1131.
14. Silberstein SD, Shrewsbury SB, Hoekman J. Dihydroergotamine (DHE)-Then and Now: A Narrative Review. *Headache.* 2020 Jan;60(1):40-57.
15. Warfvinge K, Edvinsson L. Distribution of CGRP and CGRP receptor components in the rat brain. *Cephalalgia.* 2019 Mar;39(3):342-353.
16. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol.* 1990 Aug;28(2):183-7.
17. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine. *N Engl JMed* 2019; 381(23):2230-2241.
18. Ailani J, Lipton RB, Hutchinson S, et al. Long-term safety evaluation of ubrogepant for the acute treatment of migraine: phase 3, randomized, 52-week extension trial. *Headache* 2020;60(1):141-152.
19. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10200):737-745.
20. Croop R, Berman G, Kudrow D, et al. Long-term safety of rimegepant 75 mg for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2020; 94(15 suppl):4829.
21. Rubio-Beltran E, Chan KY, Danser AJ. Characterisation of the calcitonin gene-related peptide receptor antagonists ubrogepant and atogepant in human isolated coronary, cerebral andmiddlemeningeal arteries. *Cephalalgia* 2020;40(4):357-366.
22. Mulder IA, Li M, de Vries T, et al. Anti-migraine Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists Worsen Cerebral Ischemic Outcome in Mice. *Ann Neurol.* 2020 Oct;88(4):771-784.
23. Edoardo Caronna, MDa, Amaal J. Starling, MD. Update on Calcitonin Gene-Related Peptide Antagonism in the Treatment of Migraine. *Neurol Clin* 39 (2021) 1-19
24. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha LA, et al. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomized study. *Neurology* 2018;91(24):2222-32.
25. Loo LS, Plato BM, Turner IM, et al. Effect of a rescue or recurrence dose of lasmiditan on efficacy and safety in the acute treatment of migraine: findings from the phase 3 trials (SAMURAI and SPARTAN). *BMC Neurol.* 2019 Aug 13;19(1):191.
26. Brandes JL, Klise S, Krege JH, et al. Interim results of a prospective, randomized, open-label, Phase 3 study of the long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine (the GLADIATOR study). *Cephalalgia* 2019;39(11):1343-57.
27. Wilbraham D, Berg PH, Tsai M, et al. Abuse potential of lasmiditan: a phase 1 randomized, placebo- and al-

# KONUŞMA METİNLERİ

prazolam-controlled crossover study. J Clin Pharmacol 2020;60(4):495-504.

28. Burch R. Preventive Migraine Treatment. Continuum (Minneap Minn). 2021 Jun 1;27(3):613-632.
29. Burch R. Antidepressants for preventive treatment of migraine. Curr Treat Options Neurol 2019;21(4):18.
30. Artemenko AR, Kurenkov AL, Nikitin SS, Filatova EG. [Duloxetine in the treatment of chronic migraine]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2010;110(1):49-54
31. Parikh SK, Silberstein SD. Current status of antiepileptic drugs as preventive migraine therapy. Curr Treat Options Neurol 2019;21(4):16.
32. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache 2010;50(6):921-36.
33. Plasencia-Garcia BO, Romero-Guillena SI, Quiros Lopez A, Ruiz-Doblado S. Agomelatine and migraine management: a successfully treated case series. Ther Adv Psychopharmacol. 2015;5:243-5.



# KONUŞMA METİNLERİ

## DPP4 İNHİBİTÖRLERİ: ARTILAR EKSİLER

### ÖZGE TİMUR

ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ - İÇ HASTALIKLARI

Glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) bazlı tedaviler (örneğin, dipeptidilpeptidaz 4 [DPP-4] inhibitörleri, GLP-1 reseptör agonistleri) glikoz kontrolünü glukoz bağımlı insülin sekresyonunun arttırılması, mide boşalmasının yavaşlatılması ve tokluk glukagonun ve gıda alımının azaltılması gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla etkiler (1).

Plazma insülin düzeyinde; oral glukoz alımını takiben parenteral glukoz infüzyonuna göre 2-3 kat fazla artış olması inkretin etki olarak adlandırılır. Oral glukoz alımı sonrası salınan insülin, total salınan insülinin yaklaşık %70-80'ndir (2)

GLP-1 ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) inkretin aktivitesinin yaklaşık %90'ından sorumlu en önemli iki inkretin hormondur. GLP-1, ince bağırsağın L hücrelerinde proglukagon geninden üretilir ve besinlere yanıt olarak salgılanır. GLP-1'in yarı ömrü oldukça kısadır. İnkretinler hızlı bir şekilde DPP-4 enzimi tarafından yıkılırlar. DPP-4, GIP ve GLP-1 dahil olmak üzere çeşitli diğer biyoaktif peptitleri de aktive eden çoğu hücre tipinin yüzeyinde eksprese edilen her yerde bulunan bir enzimdir; bu nedenle, inhibisyonu, çoklu etkiler yoluyla glikoz regülasyonunu potansiyel olarak etkileyebilir. Bununla birlikte, DPP-4 inhibitörleri, GLP-1 reseptör agonistleri vermeye kıyasla GLP-1 seviyeleri ve aktivitesi üzerinde orta düzeyde bir etkiye sahiptir. İnsülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak artırır, alındıktan sonraki postprandiyal glukoz düzeyini ılımlı miktarda düşürür ve glukagon sekresyonunu baskırlarlar.

DPP-4 inhibitörleri, tip 2 diyabetli hastaların çoğu için başlangıç tedavisi olarak kabul edilmez. Bu grupta yer alan DPP4-İ (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin) oral olarak verilmek üzere geliştirilmiştir. Tip 2 diyabetli hastaların çoğunda başlangıç tedavisi diyet, kilo verme, egzersiz ve metformin (kontrendikasyon yoksa) ile başlamalıdır. DPP-4 inhibitörleri, kronik böbrek hastalığı olan hastalar gibi metformine karşı toleransı olmayan veya kontrendikasyonları olan hastalarda, özellikle hipoglisemi açısından yüksek risk altında olan hastalarda monoterapi olarak kabul edilebilir çünkü DPP-4 inhibitörleri de dahil olmak üzere GLP-1 bazlı tedaviler, hipoglisemiye neden olabilecek tedavilerle birleştirilmedikçe genellikle hipoglisemiye neden olmaz. DPP-4 inhibitörleri, metformin, tiazolidindionveya sülfonilüre ile yeterince kontrol edilemeyen hastalarda ilave ilaç tedavisi olarak düşünülebilir. Bununla birlikte, DPP-4 inhibitörleri, GLP-1 reseptör agonistlerinin verilmesine kıyasla GLP-1 seviyeleri ve aktivitesi üzerinde orta düzeyde bir etkiye sahiptir. GLP-1 reseptör agonistleri ve dipeptidilpeptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri ile kombinasyon tedavisi, ilave glikoz düşürücü etkiler sağlamaz ve bu nedenle kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Bu grupta yer alan DPP4-İ (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin) oral olarak verilmek üzere geliştirilmiştir. Genellikle günde bir kez (vildagliptin iki kez) kullanılırlar; kilo açısından nötr etkili olmaları ve hipoglisemi yapmamaları en önemli avantajlarıdır. Klasik OAD'lere (SU, metformin) göre daha maliyetli ilaçlardır. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] <30 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) DPP-4 inhibitörleri kullanılacaksa, öncelikle enterohepatik sistem yoluyla atıldığı için linagliptin tercih edilir.

**Glisemik Etkinlik:** DPP-4 inhibitörlerinin benzer glisemik etkinliğe sahiptir (3). HbA1c'de orta düzeyde iyileşme sağlarlar. Bununla birlikte, az sayıda birebir çalışma vardır ve uzun vadeli (üç yıldan fazla) güvenlik, ölüm oranı, diyabetik komplikasyonlar veya sağlıkla ilgili yaşam kalitesi hakkında klinik çalışma verileri yoktur. Stabil bir metformin dozu ile yeterince kontrol edilemeyen 800 hastada sitagliptin (100 mg) ile saksagliptin (5 mg) arasında yapılan 18 haftalık bir denemede, A1C'de benzer düşüşler olmuştur (-0,52'ye karşı -0,62 yüzde puanı) (4). Ek olarak, sitagliptin ile plasebo veya vildagliptin ile plaseboyu karşılaştıran çalışmaların bir meta-analizinden elde edilen sonuçlar, benzer etkinlik göstermektedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

**Kardiyovasküler Etki:** DPP4 inhibitörleri genellikle kardiyovasküler sistem üzerinde nötr etkiye sahiptir. Bu veriler, başka bir oral ajanla birlikte kullanılan DPP-4 inhibitörlerinin kısa süreli kullanımıyla olumsuz aterosklerotik kardiyovasküler hastalık sonuçları riskinde artış görülmemesi açısından güven verici olsa da, kalp yetmezliği riskindespesifik DPP-4 inhibitörleri ile artış olabilir. Saksagliptin ve alogliptin kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış oranlarını arttırır (5,6). DPP-4 inhibitörlerinin kardiyovasküler güvenliğini kesin olarak değerlendirmek için daha uzun süreli klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sitagliptin ile yapılan ve yaklaşık 15bin hastayı içeren çalışmada T2DM ve kanıtlanmış koroner arter hastalığı (KAH) hastalar diğer antidiyabetik ilaçlara eklenen sitagliptin ve plasebo grubuna rastgele ayrılmışlardır. 3 yıllık izlem sonunda her iki grup arasında kardiyovasküler sonlanma (kardiyovasküler sebeplere bağlı ölüm, miyokard infarktüsü, inme, hastaneye yatış) açısından fark saptanmamıştır. Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış oranlarında sitagliptin grubuna anlamlı artış izlenmemiştir (7).

**Mortalite:** DPP-4 inhibitörlerinin genel mortalite üzerinde herhangi bir etkisi yok gibi görünmektedir.189 çalışmanın sistematik bir incelemesinde ve meta-analizinde, herhangi bir inkretin ilacı ile kontrol arasında tüm nedenlere bağlı ölümlerde fark saptanmamıştır (8).

**Kronik Böbrek Hastalığı:** Sitagliptin, saksagliptin, alogliptin ve vildagliptin, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda doz ayarlaması gerektirir. Linagliptin esas olarak enterohepatik sistem yoluyla elimine edilir ve bu nedenle doz ayarlaması gerekli değildir. Özellikle, hipoglisemi riski taşıyan kronik böbrek hastalığı olan bir hastada başlangıç tedavisi olarak linagliptin iyi bir seçim olabilir. Diğer DPP-4 inhibitörleri, uygun doz ayarlaması ile kronik böbrek hastalığı durumunda kullanılabilir. Serum kreatinin düzeyi, DPP-4 inhibitörlerine başlanmadan önce ve ardından eGFR  $\leq 45$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalarda her üç ila altı ayda bir ve eGFR  $> 45$  mL/dk/1.73m<sup>2</sup> olanlarda yaklaşık her 6 ila 12 ayda bir ölçülmelidir. Yapılan çalışmalar uygun dozda kullanılan DPP-4 inhibitörlerininKBH hastalarında etkili olduğunu göstermiştir.

**Sitagliptin:** eGFR  $< 30$  mL/dk ise mümkünse kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalara göre eGFR  $< 30$  mL/dk olduğunda doz, %75 oranında azaltılarak (25 mg/gün) verilebilir, eGFR 30-50 mL/dk aralığında ise doz %50 oranında azaltılmalıdır (50 mg/gün).

**Vildagliptin:** eGFR  $< 15$  mL/dk ise tercihen kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalara göre eGFR  $< 30$  mL/dk olduğunda doz, %50 oranında azaltılarak (50 mg/gün) verilebilir.

**Saksagliptin:** eGFR  $< 15$  mL/dk ise kontrendike, eGFR 15-50 mL/dk aralığında ise doz %50 oranında azaltılmalıdır (2.5 mg/gün).

**Linagliptin:** Çalışmalara göre diyaliz uygulanan hastalar dahil olmak üzere doz ayarlamasına gerek olmadan tüm hastalarda kullanılabilir.

**Alogliptin:** eGFR 30-60 mL/dk ise doz %50 azaltarak (12.5 mg/gün), eGFR 15-30 mL/dkise %75 azaltılarak (6.25 mg/gün) verilebilir. eGFR  $< 15$  mL/dk olan vakalarda alogliptin kullanılmamalıdır.

Yapılan bir çalışmada 129 hemodiyaliz hastasına sitagliptin veya glipizide verilmiş ve A1c değerlerinde benzer azalma izlenirken hipoglisemi glipizide grubunda daha sık gerçekleşmiş (9).

Sitagliptin hem monoterapi hem de diğer ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Çalışmalarda plaseboya göre 100mg sitagliptin A1c değerinde %0,6'lık düşme sağlamıştır (10).

Tip 2 diyabetli 741 hastada yapılan 24 haftalık sitagliptin (100 veya 200 mg) denemesinde, plaseboya kıyasla her iki sitagliptin grubunda A1c değerlerinde ve açlık plazma glukoz konsantrasyonlarında benzer iyileşmeler olmuştur (11).

VERIFY (Vildagliptin Efficacy in combination with metfoRmin For earLY treatment of type 2 diabetes) çalışmasında kombinasyon tedavisi ile başlamanın daha etkili olduğu gösterilmiştir (12).

# KONUŞMA METİNLERİ

ADA 2021 kılavuzuna göre DPP-4 inhibitörleri metformin kullanmayan hastalarda başlangıç veya kombinasyon tedavisi olarak seçilebilir. ADA, DPP-4 inhibitörlerini orta derecede etkili, hipoglisemi riski olmayan, kilo alımı, diyabetik böbrek hastalığı progresyonu ve aterosklerotik kalp hastalığı için nötr etkili ve kalp yetmezliği açısından (saksagliptin) potansiyel riskli ajanlar olarak sınıflamaktadır (13).

Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) kılavuzlarında ADA ile benzer önerilerde bulunmaktadır (14).

## Yan Etkiler:

Kısa süreli çalışmalar DPP-4 inhibitörlerinin iyi tolere edildiğini göstermişlerdir. Vücut ağırlığı veya hipoglisemi riski üzerinde herhangi bir etkisi yoktur (insülin veya sülfonilüreler ile eşzamanlı tedavinin yokluğunda). Yaygın olarak bildirilen yan etkiler baş ağrısı, nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonudur (15).

- Üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri yakınmalar, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı
- Eklem ağrıları
- Baş ağrısı
- Saksagliptin ile kalp yetersizliği nedeni hastaneye yatış riskinde artış
- Nadiren pankreatit, büllöz pemfigoid, kutanöz vaskülit, interstisyel akciğer hastalığı, artrit

DPP-4 inhibitörleri, GLP-1 için nispeten spesifik olmasına rağmen, DPP-4 inhibisyonunun uzun vadeli sonuçları ve diğer DPP-4 substratları üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Dipeptidilpeptidaz substratlarının her yerde bulunan doğası ve DPP-4 inhibitörlerinin değişken özgünlüğü nedeniyle, bu sınıftaki her ajanın ilaca özgü yan etkiler için ayrı ayrı incelenmesi gerekmektedir. Daha az seçici DPP-4 inhibitörleri ile yan etki riskinin daha yüksek olması mümkündür. DPP-4'ün diğer substratları ile, özellikle bağışıklık fonksiyonu ile ilgili olarak artık çapraz geçiş, kısa süreli klinik çalışmalarda rapor edilmemiş olmasına rağmen, bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. Meta-analizler DPP-4 inhibitörleri ile diğer antidiyabetik ilaçların karşılaştırılmasında nazofarenjit riskinde hafif bir artış göstermişlerdir (özellikle sitagliptin grubunda).

Bilinen bırakma nedenleri dışında DPP-4 inhibitörleri COVID-19 hastalığı sırasında bırakılmamalı ve komplikasyonlara karşı koruyucu olarak kullanılmamalıdır. DPP-4, SARS-CoV-2 dahil olmak üzere koronavirüs enfeksiyonlarının patogeneğinde yer almaktadır.

DPP-4 inhibitörlerinin kullanımı ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski ve ayrıca COVID-19 sonuçları arasındaki ilişki, popülasyona dayalı gözlemsel çalışmalarda tanımlanmıştır. DPP-4 inhibitörlerinin kullanımı, bir dizi büyük popülasyon çalışmasında, artan COVID-19 enfeksiyonu veya komplikasyon riski ile ilişkili saptanmamıştır. Ancak bu konudaki çalışmalar yetersizdir (16).

DPP-4 inhibitörleri kullanan hastalarda akut pankreatit gelişebildiği gözlenmiştir. Şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, amilaz/lipaz yükselmesi ve radyolojik bulgular doğrultusunda akut pankreatit düşündüren bulgular saptandığı takdirde ilaç hemen kesilmelidir. Pankreatit doğrulanırsa, bir DPP-4 inhibitörü yeniden başlatılmamalıdır. Ayrıca pankreatit öyküsü olan bir hastada DPP-4 inhibitörleri kullanılmamalıdır (14).

Nadir olmakla birlikte, vildagliptin ve alogliptin alan hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu (karaciğer enzim yükselmeleri, hepatit) vakaları bildirilmiştir. Sonuç olarak, vildagliptin ve alogliptin tedavisine başlamadan önce ve tedavinin ilk yılında üçer aylık aralıklarla karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Aspartat aminotransferaz (AST) veya alanin aminotransferazda (ALT) normalin üst sınırının üç katı veya daha yüksek bir artış devam ederse, ilaçlar kesilmelidir.

DPP-4 inhibitörlerinin kullanımı, diğer diyabet ilaçları ile karşılaştırıldığında artan inflamatuvar bağırsak hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir.

Bazı DPP-4 inhibitörleri ile yapılan hayvan çalışmalarında ciddi cilt reaksiyonları saptanmıştır. Pazarlama sonrası raporlarda, sitagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin, anafilaksi ve anjiyoödem, büllöz cilt döküntüleri (ör-

# KONUŞMA METİNLERİ

neğin, büllöz pemfigoid) ve Stevens-Johnson sendromu dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkilendirilmiştir.

Bazı DPP-4 inhibitörleri (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin) şiddetli eklem ağrısı ile ilişkilendirilmiştir. Bildirilen diğer kas-iskelet sistemi yan etkileri arasında miyaljiler, kas zayıflığı ve kas spazmları bulunur. Semptomlar, DPP-4 inhibitörlerini başlattıktan iki gün ila beş ay sonra rapor edilmiştir. Çoğu hastada semptomlar ilacı bıraktıktan sonra bir ay içinde düzelmiştir.

DPP-4 inhibitörleri, karaciğer yetersizliği, ağır böbrek yetersizliği, gebelik ve laktasyon, kalp yetersizliği (özellikle saksagliptin ve alogliptin için), pankreatit öyküsü olan kişilerde tercihen kullanılmamalıdır.

Sonuç olarak DPP-4 inhibitörleri glisemi kontrolünde orta derecede etkili, hipoglisemi riski olmayan, kilo açısında nötr olan ve yan etkileri görece daha az ilaçlardır. A1c %7.1-8.5 olan, özellikle tokluk glisemi kontrolü sağlanması planlanan hastalarda metformin tedavisine eklemek için seçilecek ilk ilaç olabilirler. İleri yaş ve yaşam beklentisi 5 yıldan az olan hastalarda kullanılabilirler. Kardiyovasküler ve renal sistem üzerine iyileştirici etkisi bulunmamaktadır ancak yan etkisi de olmadığı için bu hastalarda da güvenle kullanılabilirler. Maliyetlerinin yüksek olması kullanımını sınırlayan diğer nedenler arasındadır. Ülkemizde de bulunan metformin ile kombine preparatlar çok sayıda ilaç alan veya çok sayıda ilaç kullanmak istemeyen hastalar için iyi bir seçenek olabilir.

Diabetes tedavisinin kişiye özel planlanması gerekmektedir. Bu yüzden seçilmiş hastalarda DPP-4 inhibitörlerinin kullanılması oldukça yararlıdır.

## KAYNAKLAR

1. Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells. *Metabolism* 2014; 63:9.
2. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:492-8.
3. Craddy P, Palin HJ, Johnson KI. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther* 2014; 5:1.
4. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26:540.
5. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014; 130:1579.
6. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015; 385:2067.
7. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:232.
8. Liu J, Li L, Deng K, et al. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017; 357:j2499.
9. Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:579.
10. Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49:2564..
11. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2632.
12. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019; 394:1519-1529.

# KONUŞMA METİNLERİ

13. American Diabetes Association, Standarts of Medical Care in Diabetes 2021.
14. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği Diabet Kılavuzu 2019.
15. Salvo F, Moore N, Arnaud M, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016; 353:i2231.
16. Roussel R, Darmon P, Pichelin M, et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and prognosis of COVID-19 in hospitalized patients with type 2 diabetes: A propensity score analysis from the CORONADO study. Diabetes Obes Metab 2021; 23:1162.

# KONUŞMA METİNLERİ

## METASTATİK HORMON RESEPTÖR (HR) POZİTİF İNSAN EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRÜ 2-NEGATİF (HER-2 ) MEME KANSERİ HASTALARDA CDK4/6 İNHİBİTÖRLERİNİN TEDAVİDEKİ YERİ

ÖZGÜR AÇIKGÖZ

BAĞCILAR MEDİPOL MEGA ÜNİVERSİTE HASTANESİ

Meme kanserli hastalar ilk tanı konulduğunda yaklaşık %10 kadarı evre 4 olarak başvurur. Kalan %90 kadarında erken evrede tanı alır. Ancak ilerleyen dönemlerde bu hastalarında yaklaşık %30-35 kadarı metastatik hastalık safhasına geçer ve 5 yıllık sağ kalım bu hastalarda %25 civarındadır.<sup>1</sup>

Bilindiği gibi meme kanserlerinin yaklaşık %60-70'i kadarı hormon pozitif hastalıktan oluşur.<sup>2</sup>

Metastatik HR + Her2- hastalarda iki tedavi seçeneği mevcuttur hormonoterapi ya da kemoterapi. Burada bilinmesi gereken metastatik hastalıkta kür şansımız yok hedefimiz yaşam süresini uzatmak, semptom kontrolü sağlamak ve yaşam kalitesini artırmaktır.

Tedavi seçiminde kararımızı visseral kriz tanımına göre vermektir. Eğer hayatı tehdit eden ciddi organ disfonksiyonu varsa (visseral kriz), bilinen endokrin dirençli hasta ise veya hızlı progrese olan bir hasta ise öncelik 1. basamakta kemoterapi olmalıdır. Bu da yaklaşık hastaların %10-15'i kadarını oluşturur. Hayatı tehdit eden bir durum yoksa öncelik 1. basamakta hormonoterapi olmalıdır.<sup>3</sup>

Tedavi seçiminde hastanın yaşı, menapoz durumu, performansı ve ek hastalıkları, tümör yükü (metastazların sayısı ve yeri), hastalığın ilerleme hızı, önceki uygulanan tedaviler ve yan etkileri, sosyo-ekonomik ve psikolojik faktörler, ülkedeki ödeme koşulları göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>4,5</sup>

Tedavi başarısını en önemli etkileyen faktör hormonal tedaviye karşı dirençdir. Metastatik hormon reseptör meme kanserli hastanın primer endokrin dirençli yani verdiğimiz endokrin tedaviye ilk tedavi sırasında dirençli olma olasılığı %30, sekonder endokrin dirençli yani tedavi başta yanıt verip sonrasında direnç kazanan hasta oranı %70 dir.<sup>6,7</sup>

Primer endokrin direnci meme kanserli hastada adjuvan hormonal tedavinin ilk 2 yılı içinde hastalıkta nüks olması veya metastatik evrede başlanan 1. sıra endokrin tedavinin ilk 6 ayı içinde hastalıkta progresyon görülmesidir. Sekonder endokrin direnci ise adjuvan endokrin tedavinin 2 yılından sonra veya adjuvan tedavi bitiminden ilk 12 ay içinde nüks olması veya metastatik durumda 1.sıra tedaviyle 6 ay veya sonrasında hastalıkta progresyon olmasıdır.<sup>4,5</sup>

Endokrin tedaviye direnç durumunda nasıl bir yol izlenmesi gerekir? HR pozitif, HER 2 negatif metastatik meme kanserli hastalarda tek başına uygulanan endokrin tedavilere cevap oranı 1 yıldan sonra azalır ve tedaviye direnç gelişmeye başlar. Bu durumda 2. seri endokrin seçenekleri tercih edilebilir. Ayrıca endokrin direnci ortadan kaldırarak, yanıt süresini uzatabilmek için hedefe yönelik Siklin Bağımlı Kinaz(CDK) İnhibitörleri, mTOR İnhibitörleri ve Fosfotidil İnositol 3 Kinaz (PI3K) İnhibitörleri ile kombinasyonlar tedavide kullanılabilir.<sup>8</sup>

Cdk4-6 inh öncesinde tedavide 1. Basamak metastatik HR+ her 2 – meme kanserli hastalarda Tmx ile medyan progresyonsuz sağ kalım (PFS) yaklaşık 8 ay, aromataz inhibitörü (AI)ile 13-14 ay, fulvestrant ile 16 ay civarındaki kombinasyon tedavisinde AI ve fulvestrant kullanımının da maximum 15 ay civarındadır.

Cdk 4/6 inhibitörlerinin etki mekanizması; İlerlemiş meme kanseri için en yeni tedavi sınıfı olan sikline bağımlı kinaz (CDK) inhibitörleri, spesifik olarak CDK4/6 proteinlerini inhibe ederek ve hücre döngüsünün G1'den S fazına geçişi bloke ederek çalışır. Bu ilaç sınıfı, retinoblastoma (Rb) protein yolunu fosforile eden kinaz aktivitesini inhibe eder. Bu yolu bloke ederek, CDK4/6 inhibitörleri G1 fazının ortasında hücre döngüsü ilerlemesini bloke eder ve

# KONUŞMA METİNLERİ

kanser hücresi ilerlemesini önler. Son yıllarda, üç CDK4/6 inhibitörü (palbociclib, ribociclib ve abemaciclib), HR+, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2-negatif (HER2-), ilerlemiş veya metastatik meme kanserleri için kombinasyon tedavileri olarak onaylanmıştır.<sup>9</sup>

## Palbociclib

Şubat 2015 yılında palbociclib, HR+, HER2- meme kanseri tedavisi için FDA onayını alan ilk CDK4/6 inhibitörü oldu menopoz sonrası kadınlarda veya erkeklerde ilk endokrin tedavi (ET) olarak bir AI ile kombinasyon halinde veya 1. Seri endokrin tedavi kullanımı sonrasında hastalık progresyonu olan hastalarda fulvestrant ile kombinasyon halinde kullanılabilir.<sup>10,11</sup> Palbociclib başlangıçta, ET-naif ileri meme kanseri hastaları için başlangıç tedavisi olarak palbociclib artı letrozolü tek başına letrozol ile karşılaştıran faz II çalışması PALOMA-1'in olumlu sonuçlarından sonra onay aldı.<sup>10</sup>

Bu sonuçlar palbociclibin etkinliğini daha iyi değerlendirmek için faz 3 PALOMA-2 çalışmasının yapılmasına yol açtı. Çift kör, prospektif, randomize, plasebo kontrollü PALOMA 2 çalışmasına postmenapozal, HR pozitif, HER2 negatif ileri evre/ metastatik MK, daha önce metastatik hastalık için tedavi almamış ve aromataz inhibitörü direnci olmayan 666 hasta (2/1 randomizasyon) alınmıştır. Hastalar Letrozol+Palbociclib ve Letrozol kollarına randomize edilmişlerdir. Ortanca PFS Letrozol+Palbociclib grubunda 24.8 ay ve Letrozol grubunda 14.5ay; genel yanıt oranı sırasıyla %42.1 ve %34.7 olarak bulunmuştur. Alt grup analizlerinde yarar tüm gruplarda mevcut olduğu görülmüştür. En sık görülen yan etki myelotoksisite olup PALOMA1 çalışmasıyla benzer bulunmuştur.<sup>12</sup>

PALOMA-2'nin başlamasından kısa bir süre sonra, önceki ET'de ilerlemiş HR+ ilerlemiş meme kanseri olan premenopozal veya postmenopozal kadınlarda palbociclib artı fulvestrantın güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için başka bir faz III çalışması olan PALOMA-3 başlatıldı. 5,6 aylık takipten sonraki ilk rapor, progresyonda %58'lik bir azalma ile medyan PFS'de (9.2 aya karşı 3.8 ay) bir iyileşme gösterdi.<sup>11</sup> PALOMA-3 genel sağkalım (OS) datası da açıklandı yaklaşık 44.8 aylık medyan takipte kombinasyon kolunda monoterapiye göre yaklaşık 10 aylık OS katkısının olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılık bulunduğu bildirildi.<sup>11</sup>

## Ribociclib

Ribociclib endikasyon onayını Mart 2017'de MONALEESA 2 çalışmasıyla HR pozitif, HER2 negatif, ileri veya metastatik evredeki MK hastalarda, postmenapozal dönemde başlangıç endokrin tedavisinde aromataz inhibitörü ile kombine olarak, endokrin tedaviye progresyon görülen hastalarda fulvestrant ile kombine olarak almıştır.

Randomize, faz 3, postmenapozal, HR pozitif, HER2 negatif daha önce ileri evre hastalık için tedavi almamış nüks veya metastatik MK hastanın alındığı MONALEESA 2 çalışmasında hastalar Ribociclib Letrozol ile Plasebo+Letrozol gruplarına randomize edilmiştir.18 ay takip sonrası PFS oranı Ribociclib+Letrozol grubunda %63, Letrozol grubunda %42.2 ve median PFS, Ribociclib+Letrozol grubunda ulaşılamazken, Letrozol grubunda 14.7 ay olarak bulunmuştur.<sup>13</sup>

Faz 3 postmenapozal hasta daha öncesinde endokrin tedavi naif veya tedavi almış olan metastatik MK hastaların alındığı MONALEESA 3 çalışmasında hastalar Ribociclib +Fulvestrant grubu ve Plasebo+Fulvestrant grubu olmak üzere randomize edilmiştir. Median PFS, Ribociclib+Fulvestrant grubunda 20.5 aya karşın Plasebo+Fulvestrant grubunda 12.8 ay bulunmuştur.<sup>14</sup>

Üçüncü bir klinik çalışma olan MONALEESA-7, şu anda metastatik meme kanseri olan premenopozal veya perimenopozal kadınlar için birinci basamak tedavi olarak bir CDK4/6 inhibitörünün etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren tek faz III çalışmadır. Bu çalışmada, ribociclib artı tamoksifen veya nonsteroidal AI (NSAI) – örneğin letrozol veya anastrozol – artı goserelin, PFS'yi plasebo grubu için 13 aya kıyasla 23,8 ay önemli ölçüde iyileştirdi.<sup>15</sup>

## Abemaciclib

Mart 2017 de FDA onayı alan üçüncü CDK4/6 inhibitörü abemaciclib'dir. Bu ajan, ilerlemiş meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda başlangıç ET'si olarak bir AI ile kombinasyon halinde veya ET'yi takiben hastalık progresyonu olan pre-, peri- veya postmenopozal kadınlarda fulvestrant ile kombinasyon halinde endikedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Abemaciclib MONARCH-2’de ET’de ilerleme gösteren pre-, peri- ve postmenopozal kadınlar için de araştırıldı. Bu çalışma, abemaciclib artı fulvestrant kombinasyonu ile tek başına fulvestrant’a karşı istatistiksel olarak anlamlı PFS faydası gösterdi. (16.4 aya karşı 9.3 ay).<sup>16</sup> Medyan süresi 47.7 ay olan uzun bir takip çalışmasında, fulvestrant ile plaseboya karşı abemaciclib kombinasyonu ile PFS sonuçlarında hafif iyileşme ve OS yararı rapor edilmiştir. (46.7 aya karşılık 37.3 ay).<sup>17</sup>

Faz 3, MONARCH 3 çalışmasında, postmenopozal, HR pozitif ve HER 2 negatif, daha önce sistemik tedavi almamış, ileri evre MK hastalar Abemaciclib + nonsteroidal aromatoz inhibitörü ve Plasebo+ nonsteroidal aromatoz inhibitörü gruplarına randomize edilmiştir. Abemaciclib + nonsteroidal aromatoz inhibitörü kolunda median PSK ulaşılamazken, plasebo+ nonsteroidal aromatoz inhibitörü kolunda 14.7 ay olarak bulunmuştur. Objektif yanıt oranı Abemaciclib kolunda %59, plasebo kolunda %44 olduğu görülmüştür.<sup>18</sup> Abemaciclib, diyare gibi diğer CDK4/6 inhibitörlerinden daha fazla gastrointestinal toksisite ile ilişkilidir.

Genel olarak, çeşitli CDK 4/6 inhibitörlerinin yan etki profilleri benzerdir, ancak her ilacın benzersiz yan etkileri vardır. CDK4/6 inhibitörleri ile bildirilen en yaygın yan etkiler nötropeni, lökopeni, yorgunluk, bulantı, enfeksiyon, artralji, anemi, baş ağrısı ve diyaredir. Nötropeni ve lökopeni dışında, hastaların çoğu derece 1 veya 2 bildirmiştir. Tüm CDK inhibitörleri, özellikle palbosiklib ve ribosiklib ile çok yaygın olan 3. veya 4. derece nötropeni ve lökopeni, çoğunlukla doz kesintisi ve/veya azaltma ile yönetilmiştir. Hastanın hemogram kontrolü başlangıçta, ilk iki döngü için her 2 haftada bir, sonraki her dört döngünün başında ve kemik iliği baskılanması için klinik olarak gerekli olduğunda izlenmelidir.<sup>19-21</sup>

Ribociclib ile düşük bir QT uzaması insidansı bildirilmiştir.<sup>22-23</sup> Abemaciclib, palbociclib ve ribociclib ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek diyare insidansı ile ilişkilendirilmiştir; vakalar çoğunlukla ilk siklus sırasında meydana geldi ve antidiarrheal tedavi ile yönetilebildi.<sup>24-25</sup>

## Referanslar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90. PubMed PMID: 21296855. Epub 2011/02/08.
2. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. American journal of clinical pathology. 2005 Jan;123(1):21-7. PubMed PMID: 15762276. Epub 2005/03/15
3. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3069-3103. doi:10.1200/JCO.2016.67.1487
4. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network metaanalysis. *The Lancet Oncology*. 2019 Oct;20(10):1360- 9. PubMed PMID: 31494037. Epub 2019/09/09
5. Luqmani YA, Alam-Eldin N. Overcoming Resistance to Endocrine Therapy in Breast Cancer: New Approaches to a Nagging Problem. *Med Princ Pract*. 2016 Jul; 25(Suppl 2): 28-40. PubMed PMID: 26849149. Epub 2016 /02/05.e
6. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* **365**, 1687-1717 (2005)
7. Williams, N. & Harris, L. N. The renaissance of endocrine therapy in breast cancer. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* **26**, 41-47 (2014).
8. Uyeturk U. Treatment Options in Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor2 Negative Metastatic Breast Cancer Patients. *Abant medical journal Abant Med J* 2020;9(3):145-153
9. Sobhani N, D’Angelo A, Pittacolo M, et al. Updates on the CDK4/6 inhibitory strategy and combinations in breast cancer. *Cells*. 2019;8(4):E321.



# KONUŞMA METİNLERİ

10. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):25-35.
11. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1926-1936.
12. Rugo HS, Finn RS, Gelmon K, Joy AA, Harbeck N, Castrellon A, et al. Progression-free Survival Outcome Is Independent of Objective Response in Patients With Estrogen Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer Treated With Palbociclib Plus Letrozole Compared With Letrozole: Analysis From PALOMA-2. *Clinical breast cancer.* 2019 Sep 5. PubMed PMID: 31836434. Epub 2019/12/15
13. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine.* 2018 Dec 27;379(26):2582. PubMed PMID: 30586508. Epub 2018/12/27. e
14. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2018 Aug 20;36(24):2465- 72. PubMed PMID: 29860922. Epub 2018/06/05
15. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904-915.
16. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875-2884.
17. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy—MONARCH 2: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):116-124.
18. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2017 Nov 10;35(32):3638-46. PubMed PMID: 28968163. Epub 2017/10/03
19. Ibrance (palbociclib) package insert. New York, NY: Pfizer Inc; September 2019.
20. Kisqali (ribociclib) package insert. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; September 2019.
21. Verzenio (abemaciclib) package insert. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Co; September 2019
22. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-1748.
23. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307-316.
24. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875-2884.
25. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2019;17(5):5.

# KONUŞMA METİNLERİ

## DMARD KULLANIMINDA NELERE DİKKAT EDİLMELİ?

### ÖZKAN VARAN

YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ YENİMAHALLE E.A.H. ROMATOLOJİ

Disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD), günümüzde romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi inflamatuvar romatizmal hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar hastalığın seyrini değiştirirler, akut faz reaktanlarında düşme sağlarlar. Hastalıklara bağlı gelişen hasar ve morbiditeleri önler ve yavaşlatırlar. Bu ilaçların etkisi 2-3 ayda başladığı yavaş etkili ilaçlardır. Kombine olarak kullanılabilirler. DMARD kullanımının çeşitli ve farklı yan etkileri olabilmektedir. Aynı zamanda tedaviye başlamadan önce dikkat edilmesi gereken hususlar bulunabilmektedir.

Son zamanlarda DMARD kavramı Sentetik DMARD ve biyolojik DMARD olmak üzere iki ayrılmıştır. Biyolojik DMARD'lar daha çok anti-tnf gibi biyolojik tedailerdir. Sentetik DMARD'lar ise daha çok konvansiyel olarak kullanılan metotreksat, leflunomid, sulfasalazin ve hidrosiklorokin gibi ilaçlardır. Bu konuda daha çok konvansiyonel sentetik DMARD kullanımından söz edilecektir.

#### Metotreksat

Metotreksat günümüzde romatoid artrit tedavisinde altın standart konumdadır. Bunun yanında psoriatrik artrit, reaktif artrit, ANCA ilişkili vaskülit, inflamatuvar miyozit, sistemik lupus erimatosus gibi hastalıklarda kullanılmaktadır. Metotreksat genellikle 15 mg/hafta dozunda kullanılır, 25 mg/hafta dozuna çıkılabilir. Oral veya subkutan yolla uygulanabilir. Subkutan kullanımın biyoyararlanımı daha yüksektir. Metotreksat kullanıldığı gün halsizlik, yorgunluk, bulantı ve kusma yapabilir. Folik asit kullanımı özellikle bunları azaltabilir. Metotreksat haftalık kullanılmalıdır. Günlük kullanımında lökopeni, trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler ortaya çıkabilir. Kreatin >1.5 sa kullanımsız önerilmez. Böbrek yetmezliğinde kullanımında ciddi toksik etkileri ortaya çıkabilir. Trimetoprim-sulfametaksazol antifolat etkisi nedeniyle, birlikte kullanımında toksik etkileri artırabilir. Karaciğer hasar spektrumu asemptomatik ALT-AST yüksekliğinden, hepatik fibroza kadar değişebilir. ALT-AST değerleri 3-4 kat yükselen hastaların ilaçlarının kesilmesi gerekebilir. Kontrol altında olmayan hepatit B ve C hastalarının kullanımında potansiye ciddi yan etkiler açısından dikkat edilmedir. Metotreksat kullanımında intersiyel pnömoni, intersiyel pnömoni ve plevral efüzyon gelişebilir. Nefes darlığı ve öksürük başlarsa pulmoner toksisite açısından dikkat edilmedir. Gebelerde ve emziren annelerde metotreksat kullanımını yasaktır. Gebelik planlayan kadınların ilaçları 3 ay önceden kesimler önerilmektedir.

#### Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin romatolojik hastalıkların tedavisinde sık olarak kullanılan antimalaryal bir ilaçtır. Romatoid artrit ve başta sistemik lupus erimatosus olmak üzere bağ doku hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hidroksiklorokin kullanımı ile gastrointestinal rahatsızlık, cilt döküntüsü gelişebilir. Cilt hiperpigmentasyonu yapabilir. QT uzaması ve kardiyomiyopati görülebilir. Retina pigmentinde ilaç birikimine bağlı görmede bozulma görülebilir. Yıllık oftalmolojik inceleme önerilir.

#### Sulfasalazin

Romatoid artrit ve spondiloartropati tedavilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanımı ile birlikte bulantı, kusma, dispepsi görülebilir. Baş ağrısı ve baş dönmesi yapabilir. Lökopeni görülebilir. Erkeklerde oligospermi görülebilir.

#### Leflunomid

Leflunomid romatoid artrit tedavisinde kullanılan temel ilaçlardan birisidir. Dispepsi, ishal görülebilir. Hepatooksiste önemli yan etkilerinden birisidir. Kan basıncında artış yapabilir. İntersiyel pnömoni yapabilir. Gebelerde kullanımı kontrendikedir. Gebelik düşünen kişilerin tedavisi bir yıl öncesi kesilmesi gereklidir. Bu nedenle genellikle doğurganlık çağındaki kadınlara başlanması önerilmemektedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## **Azatiyopürin**

Romatolojik hastalıklarda kullanılan sitotoksik ve immunsupresif bir ilaçtır. Karaciğer enzim değerlerinde yükselme yapabilir. Lökopeni ve trombositopeni yapabilir. Akut pankratite neden olabilir. Alloprünol ile kullanılırsa toksik etkiler ortaya çıkar. Varfarin ile etkileşimi vardır. Varfarin kullanan kişilerde ilacı keserken ve başlarken INR değerleri kontrol edilmelidir.

## **Siklosporin**

Behçet, sistematik lupus eritematosus gibi romatolojik hastalıklarda kullanılmaktadır. En önemli yan etkisi renal toksisitesidir. Hipertansiyon, tremor, diş eti hiperplazisi ve hipotrikozis görülebilir.

## **Mikofenolat Mofetil**

Bağ doku hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Sıklıkla ishal, karın ağrısı ve bulantı gibi GİS yan etkileri ortaya çıkabilir. Genellikle doz ilişkilidir. Lökopeni ve karaciğer enzim yüksekliği görülebilir. Gebelerde kullanılmaz.

## **Takrolimus**

Genellikle aktif lupus nefritinde kullanılır. Nefrotoksikite, hiperkalemi, hipertansiyon ve hiperglisemi görülebilir.

## **Kolşisin**

Gut, Behçet ve ailevi akdeniz ateşi tedavisinde sıklıkla kullanılır. Doz ilişkili olarak ishal, karın ağrısı gibi GİS şikayetleri görülebilir. Lökopeni, karaciğer enzim yüksekliği yapabilir. Kolşisin miyopetiye neden olabilir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## NÖROPATİK AĞRI TEDAVİSİNDE İLAÇ SEÇİMİ

### ÖZLEM ERGİN BETON

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ

IASP (International Association for the Study of Pain - Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği), 1994 yılında nöropatik ağrıyı sinir sistemindeki primer bir lezyon veya disfonksiyon sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlamıştır. Bu tanım nöropatik ağrı ve diğer ağrıları birbirinden ayırsa da tanınal spesifitesi düşüktür ve kesin anatomik lokalizasyonu vermemektedir. Bugün için ise Treede ve arkadaşlarının yaptığı tanım daha çok kabul görmektedir ve nöropatik ağrıyı somatosensoryel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tarif etmektedir.

Kronik ağrılı hastaların yönetimi oldukça sık görülen bir medikal sorundur. Kronik ağrı 3 kategoriye ayrılmaktadır.

1. Doku hastalığı veya hasarına bağlı gelişen ağrı (nosiseptif ağrı-örneğin osteoartrit)
2. Somatosensoryel sistem hastalığı veya hasarına bağlı gelişen ağrı (nöropatik ağrı)
3. Nosiseptif ve nöropatik ağrının birlikte görüldüğü durumlar (mixt ağrı)

Konumuz olan nöropatik ağrı zamanında ve doğru tedavi edilmediğinde kronikleşme olasılığı taşıyan, hastayı son derece rahatsız eden bir durumdur. Günümüzde toplumun % 8'ini etkilemektedir. Nöropatik ağrılı hastaların birçoğu yeterli ve doğru tedavi edilememektedir. Kronik ağrısı olan her 5 hastanın 1'inde nöropatik özellikler (yanma, karıncalanma, batma, elektrik çarpması, donma vs) mevcuttur. Hastaların % 80'i orta ve şiddetli ağrıdan yakındır. Bu ağrıya sebep olan hastalıklar aşağıdaki gibi gruplanabilir.

#### Periferik nöropatik ağrı nedenleri:

1. Metabolik bozukluklar: Diyabet, Hipotiroidizm, Üremi Amiloidoz, Fabry sendromu
2. Enfeksiyöz: HIV enfeksiyonu, Postherpetik nevralji
3. Beslenme bozuklukları: Alkolik/B vitamini eksikliği, Tiamin eksikliği
4. Toksinler: İzoniazid (piridoksin eksikliği), Vinkristin Nitrofurantoin, Arsenik, Talyum
5. Malignansiler: Paraneoplastik (küçük hücreli ve diğer karsinomalar, lenfoma), Paraproteinemi (multipl myelom, Waldenström's)
6. Kalıtsal HSAN Tip I
7. İnflamatuvar: Akut inflamatuvar demyelinizan polinöropati (Guillain-Barré)
8. İdiyopatik: Kriptojenik duyuşal polinöropati, idiyopatik trigeminal nevralji, Fibromiyalji, Tuzak nöropatiler

#### Santral nöropatik ağrı nedenleri:

1. İnme sonrası nöropatik ağrı
2. Siringomiyeli
3. Spinal kord yaralanması
4. Multipl skleroz (MS)

#### Mikst tip ağrı:

1. Kök ağrısı (radiküler ağrı)
2. Post-mastektomi ağrısı
3. Post-torakotomi ağrısı
4. Fantom ağrısı
5. Kompleks bölgesel ağrı sendromu

#### Nöropatik ağrı tedavisi 3 gruba ayrılabilir.

1. Fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları, bilişsel ve davranışsal tedavi

# KONUŞMA METİNLERİ

2. Medikal tedavi
3. Girişimsel ve cerrahi tedavi

Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan birinci ve ikinci basamak medikal tedaviler; trisiklik antidepresanlar (TCAs), serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRIs), gabapentinoidler, tramadol, lidokain ve kapsaisin en etkili tedavi seçenekleridir.

**TCAs;** pek çok kılavuzda nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan en etkili antidepresandır. TCAs'nin periferik nöropati, post-herpetik nevralji, spinal kord travmasına bağlı nöropatik ağrı, radikülopati (sınırlı etki), HIV, kemoterapiye bağlı periferik nöropatik ağrıda etkili olduğu gösterilmiştir. TCAs'nin nöropatik ağrıda en önemli ağrı kesici etkisi serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonuna bağlıdır. İlaç aynı zamanda histamin, adrenalin, asetilkolin ve sodyum kanal blokajı da yapmaktadır ve bu da ilacın ana yan etkilerinden sorumludur. İlacın anti-depresan etkisinin ağrıyı kesmedeki etkisi çok büyük değildir. Bununla birlikte TCAs'nin düşme, kardiyak aritmiler, ortostatik semptomlar, üriner retansiyon nedeniyle yaşlı ve düşkün hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır.

**SNRIs** de pek çok uluslararası kılavuzda ilk basamak tedaviler arasında yer almaktadır. Duloksetin ve venlafaksin bu platformda en çok çalışılan ilaçlardır. Yapılan çalışmalarda SNRIs'lar; periferik diyabetik nöropati, ağrılı periferik nöropatiler ve son zamanlarda da MS'e ikincil santral nöropatik ağrıda etkili bulunmuştur. Bununla birlikte venlafaksin post-herpetik nevraljide etkili bulunmamıştır. SNRI'lar; nöropatik ağrı ile birlikte osteoartrit, kronik bel ağrısı, fibromiyalji ve depresyonda da oldukça etkilidir.

**Gabapentin ve Pregabalin;** Bu iki ilaç gabapentinoidler grubuna girmektedir. Gabapentinoidler de nöropatik ağrıda en etkili birinci basamak tedaviler içinde yer almaktadır. Anti-konvülzan grupta yer alan bu ilaçların etkisi arka boynuzda yer alan pre-sinaptik alfa 2-delta kalsiyum kanallarında blokasyon yapması dolayısıylasıdır. Gabapentin ve pregabalin hem post-herpetik nevraljide hem de diyabetik periferik nöropatik ağrıda oldukça etkilidir. Pregabalin yapılan çalışmalarda; spinal kord travmasında da plaseboya göre oldukça üstün bulunmuştur. Bu ilaçların en sık görülen yan etkileri somnolans, iştahsızlık, sersemlik ve alt ekstremitelerde ödemdir.

**Topikal-Lidokain, Kapsaisin ve transdermal preparatlar:** TCAs, SNRIs ve gabapentinoidlere bağlı yan etki görülmesi veya bu ilaçların kullanılmaması durumlarında alternatif topikal tedaviler seçilebilir.

**Lidokain:** Topikal lidokain post-herpetik nevralji gibi fokal nöropatik ağrıda etkilidir. Bununla birlikte allodini ve hiperalejinin eşlik ettiği cerrahi sonrası nöropatik ağrıda ve diyabetik periferik nöropatik ağrıda etkisiz olduğu gösterilmiştir. %5'lik lidokain patch allodininin eşlik ettiği post-herpetik nevraljide etkin bulunmuştur. Bu tedavi özellikle yaşlı hastalar için uygundur.

**Kapsaisin (topikal):** Kapsaisin etkisini A $\delta$  ve C sinir liflerine lokalize TRPV1 reseptörlerine bağlanarak göstermektedir. Böylece substance P salınır ve sinirde depolarizasyon meydana gelir. Uzun süreli maruziyet ise substance P'nin depresyonuna, sinirin desensitize olmasına ve geri dönüşlü sinir dejenerasyonuna sebep olur. Yüksek konsantrasyon kapsaisin (%8) üç veya dördüncü basamak tedavi olarak önerilmektedir ve oral tedavi verilemeyen fokal nöropatilerde alternatif tedavi olarak seçilebilir.

**Transdermal diğer preparatlar:** Nöropatik ağrı tedavisinde, uluslararası tedavi kılavuzlarında sadece lidokain ve kapsaisin preparatları tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Bununla birlikte topikal ketamin, amitriptilin, diklofenak ve klonidin preparatları ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.

## Seçilebilecek ikinci basamak tedaviler:

**Kombinasyon Tedavileri:** Nöropatik ağrı tedavisinde tüm hastalarda etkili bir tedavi bulunmamaktadır. Tedaviler genellikle ağrıyı parsiyel olarak dindirmektedir ve yan etkiler de hastanın tedaviyi tolere etmesini kısıtlamaktadır. Bu nedenle nöropatik ağrılı hastaların %45'inde ağrı tedavisi için 2 ya da daha fazla tedavinin birlikte kullanılması gerekmektedir. Diyabetik periferik nöropatik ağrı tedavisinde %90 oranında kombine tedavi kullanılması gerekmektedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Nöropatik ağrı tedavisi için yazılan Cochrane makalelerinde; gabapentin veya opioidlerin yalnız başına kullanılmasıyla kombine halde kullanılması ağrıyı kesmede çok daha etkili bulunmuştur. Tabii ki kombine kullanım olası yan etkileri de arttırmaktadır. Oldukça geniş çok uluslu bir çalışmada diyabetik periferik nöropatik ağrı tedavisinde; duloksetin 60 mg ve pregabalin 300 mg kombinasyonu monoterapiye daha üstün bulunmamıştır. Kombinasyon tedavisi kullanıldığında yeterli etki sağlanamazsa ya da yan etkiler ortaya çıkarsa tedaviyi kesmek gerekmektedir.

**Tramadol ve Tapentadol:** Tramadol ikinci basamak tedavi seçeneklerinden biridir. Fakat akut nöropatik ağrı, kanser ilişkili ağrı ve nöropatik ağrı alevlenme dönemlerinde ilk seçenek olarak düşünülebilir.

## Seçilebilecek üçüncü basamak tedaviler:

**Serotonin spesifik geri alım inhibitörleri/Antikonvülzanlar/NMDA Antagonistleri:** Nöropatik ağrı tarifleyen bir hastanın tedavisinde kullanılan birinci ve ikinci basamak tedaviler etkisizse; hasta ağrı kliniğine referans edilmelidir. Bu durumda serotonin spesifik geri alım inhibitörleri, çeşitli antikonvülzanlar (lamotrijin, karbamazepin, topiramet ve sodyum valproat) ve NMDA antagonistlerinin kullanılması düşünülebilir. Ancak en son International Congress on Neuropathic Pain (NeuSPIG) kılavuzuna göre bu tedavi seçenekleri bu ilaçların nöropatik ağrıdaki etkinliğini yetersiz olarak kabul etmiştir. Birinci basamak olarak ve ağrı uzmanı olmayan kişiler tarafından başlanmasının uygun olmadığı belirtilmiştir.

## Önleyici tedaviler:

- Epidural enjeksiyon
- Pulsed radyofrekans
- Adhesiolizis
- Sempatik blokaj
- Radyofrekans denervasyon

## Seçilebilecek dördüncü basamak tedaviler:

- Nörostimülasyon

## Seçilebilecek beşinci basamak tedaviler:

- Düşük doz opioidler

## Seçilebilecek altıncı basamak tedaviler:

- Morfin ve Zikonotid

**Sonuç olarak;** nöropatik ağrı oldukça özürleyici, teşhis edilmesi zor ve neredeyse tüm tedavilere yalnızca kısmen yanıt veren bir hastalıktır.

Ağrıyı azaltmak ve hasta için kabul edilebilir bir yaşam kalitesi elde etmek için multidisipliner, yapılandırılmış ve adım adım bir yaklaşıma ihtiyaç vardır.

Şu an mevcut olan ilaçlar; nöropatik ağrının oluşması ve yayılmasının altında yatan çoklu kompleks mekanizmaları çoğunlukla hedeflemediğinden, yeni arayışlar ağrı için hücre ve gen tedavileri gibi yeni moleküler yöntemlere yönelmektedir. Son hedef ise kişiselleştirilmiş ilaçlar geliştirilerek nöropatik ağrının tedavi edilmesidir.

## Gaba

Gabapentinoids. Gabapentanoids include gabapentin and pregabalin. They are a group of anticonvulsant medications that act by blocking presynaptic alpha-2-delta calcium channels in the dorsal horn, inhibiting neurotransmitter release [9,13,51]. They are considered firstline agents in the treatment of neuropathic pain by multiple international societies

# KONUŞMA METİNLERİ

## N- ASETİLSİSTEİN

### ÖZLEM KARAARSLAN CENGİZ

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ- GERİATRİ BİLİM DALI.

Asetilsisteinin patenti ilk kez 1960 yılında alınmış ve kullanım lisansı 1968’de yayınlanmıştır. Temel bir sağlık sisteminde ihtiyaç duyulan en önemli ilaç olarak Dünya Sağlık Örgütü Temel İlaçlar Listesi’nde yer almıştır.

#### Farmakodinamik özellikler

Solunum yollarında mukolitik ve ekspektoran etkileri olan asetilsistein doğal bir aminoasit olan L-sisteinin N-asetillenmiş türevidir. Asetil sistein sülfidril grubu içerir. Mukus lipoproteini içindeki disüldid bağlarını parçalayarak mukusun DNA fibrinlerini depolimerize edici etki gösterir ve mukusun viskozitesini azaltır. Solunum yollarında toplanan balgamın yoğunluğunu ve yapışkanlığını azaltır, akıcı hale getirir. Bu etki en iyi pH 6-8 arasında görülmektedir. Bronşiyal sekresyonların atılımını ve solunumunu kolaylaştırarak akciğer fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olur. Yapısındaki reaktif sülfidril grubu ile kimyasal radikallere bağlanarak detoksifiye edici etki gösterir.

Asetilsistein proteinleri depolimerize etmez, fibrin ve diğer canlı dokular üzerine etkisi yoktur. DNA üzerine etkisizdir.

Asetilsistein antioksidan etkilidir. Akciğer ve karaciğerde glutatyon sentezine katılır ve sistein vererek glutatyon sentezini artırır. Sigara dumanı ile diğer zararlı maddelerin solunmasıyla ortaya çıkan ve akciğerlerde enfeksiyonlar esnasında nötrofillerin oluşturduğu serbest radikalleri asetilsistein ve glutatyon bağlar. Bu şekilde hücre hasarını önleyerek koruyucu etki gösterir.

Parasetamol entoksikasyonunda antidot etkisi gösterir. Bu zararlı maddelerin detoksifikasyonunda önemli bir faktör olan glutatyon sentezini arttırmasıyla açıklamaktadır. Parasetamol, normal şartlarda karaciğerde metabolize edilirken az bir bölümü sitokrom P 450 enzim sistemi üzerinden reaktif bir ara metabolite dönüşür. Bu ara metaboliti glutatyon tarafından konjuge edilir ve idrar ile atılır. Bu reaktif ara metabolitin oluşumu yüksek doz parasetamolün alındığında artar; glutatyonun azalmasıyla ara metabolitin inaktivasyonu da azalır. Asetilsistein karaciğer hücrelerinde glutatyonun normal düzeylerine çıkmasını sağlar ve glutatyon reaktif metabolite bağlanarak hücre hasarını önler.

Asetilsistein, doksanlı yıllardan beri yüksek doz parasetamol alımına bağlı olarak ortaya çıkan karaciğer yetmezliğinin önlenmesinde kullanılır. Parasetamol dışı akut karaciğer yetmezliğinde kullanımını destekleyen yayınlar giderek artmaktadır. 2015’te Hu ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde dört klinik çalışmadan elde edilen, 331 asetilsistein tedavisi alan hasta ile 285 kontrol hastasının verileri kıyaslanmıştır. Bu metaanalizde asetilsistein alan hastalar ile kontrol grubu arasında sağ kalım farkı olmadığı [%71’ e karşılık %67; %95 CI, 1.16 (0.81-1.67); p=0.42] ancak önemli derecede karaciğerin sağlıklı kalımı [%41’ e karşılık %30; %95 CI, 1.61 (1.11-2.34); p=0.01] gözlemlendiği, transplantasyon sonrası sağ kalımın arttığı [%85.7’ e karşılık %71.4; %95 CI, 2.44 (1.11-5.37); p=0.03], asetilsistein tedavisi sonucunda karşılaşılan gastrointestinal yan etkiler hesaba alındığında parasetamol dışında nedenlerden dolayı akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda yarar/zarar oranının asetilsistein kullanımı lehine olduğu bildirilmiştir.

#### Farmakokinetik Özellikler

Efervesan tablet- granül- şaşe- ampul formları vardır. Damar içi, ağız veya buhar yoluyla alınabilir. Asetilsistein oral alımdan sonra hızla ve çok iyi bir şekilde absorblanır. Tok veya aç karnına alınabilir. Yiyecek ve içeceklerle beraber kullanılmasında bilinen bir sakınca yoktur. Beraberinde bol sıvı alınması asetilsisteinin mukolitik etkisini destekler. Hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

# KONUŞMA METİNLERİ

Etki Başlangıcı 5-10 dakikada olur. Doruk serum konsantrasyonuna 0,5- 1-saatte ulaşır. Etki süresi 2 saat (1-3,5 saat arası) kadardır. Plazma ve akciğerlerde hem serbest olarak hem de sülfidril köprüleri ile proteine reversibl olarak bağlanmış olarak bulunur. %50 oranında plazma proteinlerine bağlanır ve plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6 saattir (yenidoğanda 11 saat).

Portal sirkülasyon ile karaciğere geçer ve ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Karaciğerde desasetilize edilerek sisteine metabolize olur. Böbrek, karaciğer ve akciğerler yolu ile atılır. Vücutta birikmez.

## Endikasyonlarda kullanım dozu

- Parasetamol antidotu olarak;
  - İlk doz 140 mg/kg, idame tedavisi olarak 4 saatte bir 70 mg/kg (17 doz).
  - Daha ayrıntılı bir tedavi için parasetamol düzeylerine göre çizilen nomogramlardan yararlanılmalıdır.
- Mukolitik olarak;
  - 0-2 yaş: 200mg/gün ikiye bölerek.
  - 2-7 yaş: 400mg/gün ikiye bölerek.
  - 7 yaşından büyük çocuklar ve erişkinler: 600mg/gün tek doz veya ikiye bölerek.
  - Ortalama 5-10 gün kullanılır.

## Uyarılar

- Gebelik kategorisi B' dir. Anne sütüne geçer.
- Araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir olumsuz etkisi bildirilmemiştir.
- Yaşlılarda özel bir kullanımı yoktur. Erişkinler için önerilen dozlarda kullanımı uygundur.
- Geçmişinde peptik ülser hikayesi olanlarda ve astım tanısı konmuş kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.
- Asetilsistein eliminasyonunun önemli oranda azaldığı karaciğer yetmezliği veya sirozlu hastalarda yan etkilerde beklenmeyen artışlar görülebilir.
- 2 yaş altı çocuklarda ancak doktor kontrolü altında kullanılabilir.

## İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler

Antitüssifler ile birlikte kullanımı önerilmez. Öksürük refleksinin azalmasına bağlı olarak solunum yollarındaki salgılamada belirgin artış olabilir.

Asetilsistein nitrogiliserin (gliseril trinitrat) ile birlikte kullanıldığında nitrogiliserinin trombosit ve agregasyonunu inhibe edici etkisi ile vazodilatör etkisinde artış olabileceği bildirilmiştir.

Asetilsistein serbest sülfidril grubuna sahiptir. Bundan dolayı çeşitli penisilinler, sefalosporinler, tetrasiklinler, aminoglikozitler, makrolidler ve amfoterisin B ile kullanımda etkileşim oluşabilir. Asetilsistein amoksisilin ile birlikte kullanıldığında amoksisilin doku düzeyi artabilir. Bu nedenle söz konusu antibiotikler ile asetilsisteinin birlikte kullanılması gereken durumlarda, her iki ilacın arasında 2 saat olacak şekilde tatbik edilmesi tavsiye edilir.

## Yan etkiler

Asetilsistein kullanımında hafif yan etkiler görülür. Nadiren taşikardi, hipotansiyon veya bazen hipertansiyon, bulantı, kusma gibi gastrointestinal bozukluklar, terleme, ateş, senkop, eklem ağrıları, karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklik, ağız kokusu, stomatit gibi yan etkiler bildirilmiştir. Anjiödem, bronkospazm, kaşıntı ve raş gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

Formülasyondaki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

## Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda destek ve semptomatik tedavi uygulanır. Bilinen bir antidotu yoktur.

## Saklama koşulları

25 derecenin altında, oda sıcaklığında, ışıktan korunarak saklanmalıdır.



# KONUŞMA METİNLERİ

## Kaynaklar

1. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ*. 1991;303(6809):1026-9.
2. Hu J, Zhang Q, Ren X, et al. Efficacy and safety of acetylcysteine in “non-acetaminophen” acute liver failure: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015; 39(5):594-9.
3. Lee W, Hynan L, Rossaro L, et al. Intravenous n-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009;137(3):856-864.
4. Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB. İlaç Metabolizması. *Farmakoloji*. 8. Baskı. 4. Bölüm. 2010, Ankara.
5. «WHO Model List of Essential Medicines». World Health Organization. Ekim 2013.

# KONUŞMA METİNLERİ

## TİROİD İLAÇLARI PRATİK NOKTALAR

### PELİN ÜNSAL

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI AD, GERİATRİ BD

Tiroid fonksiyon bozuklukları, toplumda karşımıza çok sık çıkan hastalıkların başında gelmektedir (1). Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonlarının yetersizliği veya etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Primer aşikar hipotiroidi de serbest tetraiyodotironin (sT4) düzeyleri düşükken, serum tiroid stimulan hormone (TSH) düzeyi yüksek; sekonder ve tersiyer hipotiroidi de ise serum sT4 düzeyinin düşük olmasına rağmen, serum TSH düzeyi buna uygun olarak yükselmemiştir. Subklinik hipotiroidi, serumda serbest tiroid hormon düzeylerinin normal sınırlarda olduğu ancak serum TSH düzeylerinin yüksek olduğu bir durumdur.

Hipertiroidi, tiroid bezinden artmış hormon sentezinden kaynaklanan tiroid hormon fazlalığı olarak tanımlanırken; subklinik hipertiroidi ise baskılanmış TSH ile birlikte normal serbest triiyodotironin (sT3) ve sT4 vardır (2).

Hipotiroidi tedavisinde standart tedavi levotiroksin (LT4) replasmanıdır. 1927'de Kendall tarafından T4 ilk kez izole edilmiş ve sonrasında Chalmers ve arkadaşları tarafından T4 ve T4'ün daha iyi emilen sodyum tuzu sentez edilmiştir ve böylece hipotiroidi tedavisinde önemli bir adım atılmıştır (3). LT4 replasman tedavisinin hedefleri; hastalardaki hipotiroidi belirtilerinin düzelmesi, serum tirotropin düzeylerinin normale gelmesi ve tedaviye bağlı iyatrojenik tirotoksikoz durumundan özellikle yaşlı hastalarda kaçınmaktır (4).

LT4'ün günlük doz gereksinimi hastanın yaşına, kilosuna, cinsiyetine, gebelik durumuna, ko-morbiditelerine göre değişiklik göstermektedir. Minimal endojen tiroid fonksiyonuna sahip hipotiroid hastalarda, gerçek vücut ağırlığına göre ortalama 1,6-1,8 µg/kg LT4 dozlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bazı çalışmalarda doz ideal vücut ağırlığına göre de hesaplanmıştır (4). Bunların yanında hipotiroidi etyolojisi de kişinin ihtiyacı olan tiroid hormone replasman düzeyini etkilemektedir. Total tiroidektomize olan hastaların LT4 ihtiyacı, Hashimoto tiroiditinden daha fazla olabilir (4). Altmış beş yaş üstünde ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda LT4 tedavisine düşük dozlarda 25-50 µg/gün dozlarında başlanmalı ve doz yavaş titre edilmelidir (5).

LT4'ün optimal emilimi için sabah kahvaltıdan en az 30-60 dakika önce veya yatmadan akşam yemeğinden 3 veya daha fazla saat sonra alınması önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada kahvaltıdan 30 dakika önce, öğle yemeğinden 1 saat önce ve gece, akşam yemeğinden en az 2 saat sonra LT4 alımının her üç durumda benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (6).

LT4 emilimi jejunum ve ileumdan olmakta ve emilim için asidik pH gerekmektedir. LT4'ün birçok yiyecek ile etkileşimi bulunmaktadır. Yapılan on hastalık küçük bir çalışmada inek sütü ile birlikte LT4 alımı, oral LT4 alımını azaltmıştır (7). LT4'un kahve ile birlikte alınmasında da emilimin azaldığını gösteren çalışmalar vardır (8). Soya fasulyesi, fiber içeren gıda takviyeleri, greyfurt, papaya ile de LT4 emilimi azalmaktadır (9).

İlaçlar da tiroid hormone tedavisi etkilemektedir. Bu etkileşimi; hapların çözünmesinde azalma, tiroid hormone emiliminde azalma, azalmış serbest tiroid hormon seviyeleri ve artan tiroid hormon metabolizması veya eliminasyonu olarak sınıflayabiliriz (10). Özellikle kalsiyum ve demir gibi eser elementler LT4 biyoyararlanımını azaltarak tedaviyi etkinliğini azaltabilir. Kalsiyum karbonat, kalsiyum sitrat, kalsiyum asetat ve LT4 arasındaki etkileşim birçok çalışmada gösterilmiştir. Bunun yanında demir, antiasitlerin içinde olan alüminyum ile LT4'ün birlikte kullanımıyla hipotiroid hastaların TSH düzeylerinde artış gözlenmiştir (9).

Proton pompa inhibitörleri ile LT4'ün birlikte kullanımını değerlendiren bir sistematik derlemede, TSH düzeylerinde anlamlı artış görülmüştür (11). Sukralfat, safra asidi sekestranları ve raloksifen de LT4 emilimini etkilemektedir. Bu ilaçlardan herhangi birini almadan 4 saat önce tiroid hormonunu almak veya levotiroksin dozunu yatmadan önceye çekmek önerilmektedir (10).

# KONUŞMA METİNLERİ

2014 yılında yayınlanan Amerikan Tiroid Derneği hipotiroidi klavuzunda düşük kanıt düzeyinde, kırılğan hastalarda güçlü öneriyle marka adı levotiroksin veya alternatif jenerik preparatlar arasındaki geçişlerin doz değişikliklerine neden olabileceği için ilaç değişikliğinden kaçınılması önerilmiştir (4). Yapılan bir çalışmada 17.598 hastaya jenerik ya da marka adı levotiroksin olan preparatlar başlanmış ve her iki ilaç grubunda da benzer oranlarda normal tiroitropin seviyeleri izlenmiştir. Başlangıç tedavisi olarak her iki ilaç grubunda tercih edilebileceği gösterilmiştir (12).

Helikobakter pilori enfeksiyonu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, çölyak, laktöz intoleransı, atrofik gastrit, gastrik bypass, bilier pankreatik diversiyon, gastroparezi gibi gastrointestinal hastalıkların hepsi LT4 emilimini etkilemektedir (13). Malabsorbsiyon durumlarında LT4'ün yumuşak jel kapsülleri ve likit formlarının daha etkin olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (14). Yapılan bir çalışmada, malabsorbsiyonu olmayan hastalarda da doz değişikliği yapmadan, tablet formundan yumuşak jel kapsül formuna geçiş yapılan hastalarda TSH düzeyinde iyileşme olabileceği gösterilmiştir (15). Benzer şekilde likit L-T4'ün, malabsorbsiyon, mide rahatsızlıkları veya ilaç etkileşimi olmayan hipotiroidi hastalarında TSH seviyelerini kontrol etmede L-T4 tabletinden daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (16).

Liotironin (LT3), metabolik olarak aktif tiroid hormonunun sentetik formudur ve 1950'lerde ilk kez tiroid ekstrelerinin yerini aldığı yaygın olarak reçete edilmiştir. LT4 tedavisi ile hipotiroidi semptomları düzelmeyen hasta gruplarında kombine LT3 + LT4 tedavisi denenmiş ancak yeterli kanıt düzeyi olmaması ve LT3 tedavisi ile iyatrojenik tiroitoksikoz gibi yan etkilerin görülmesi nedeniyle klavuzlarda da kullanımı önerilmemektedir (2, 17).

Subklinik hipotiroidi, 65 yaş altı hastalarda iskemik kalp hastalığı, serum kolestrol, LDL ve trigliserit düzeylerinde artış ile ilişkili bulunmuştur. TSH üst sınırına göre subklinik hipotiroidi prevalansı da değişmektedir. Yapılan çalışmalarda sıklığı %0,4 ile %16,9 arasında değişmektedir. Yaş arttıkça TSH düzeyinde de artış görülmektedir (18). Geriatrik hastalarda, subklinik hipotiroidi için tedavi başlanmasıyla ilgili çalışmalar net değildir. 65 yaş üstü 737 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların ortalama TSH düzeyleri 6,5 bulunmuş ve tedavi grubuyla placebo grubu karşılaştırıldığında hipotiroidi semptom puanları ve yorgunluk puanları arasında fark izlenmemiştir (19). Yapılan bir çalışmada ise subklinik hipotiroidizm, erkek hastalarda kalça kırığı riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bu ilişki kadın hastalarda gösterilmemiştir (20). Subklinik hipotiroidi tedavisinin kognitif fonksiyonları iyileştirdiğini gösteren çalışmaların yanında, tedavi verilip verilmemesinin kognitif fonksiyonları değiştirmediğini söyleyen çalışmalar da vardır. Özellikle 70-80 yaş üstü kişilerde, iyatrojenik hipertiroidin kardiyak artımı ve osteoporoz gibi risklerini de göz önüne alarak hedef TSH düzeyi 6-7 mU/mL olarak düşünebilir (21).

Türkiye Endokrin ve Metabolizma derneği klavuzunda subklinik hipotiroidi tedavisi öncesinde tiroid otoantikör düzeylerine bakılması ve tiroid ultrasonu yapılması önerilmektedir. TSH >10 mU/mL olan tüm hastalarda tedavi başlanması önerilirken, TSH 4,5-10 mU/mL olan hasta gruplarında tedavi kararı tartışmalıdır. Hastanın semptomları varsa tedaviye başlanmalı ve takip edilmelidir. Genç ve orta yaşlılarda TSH hedefi 0,5-2,5 mU/mL, 65 yaş üstünde hedef TSH 3- 6 mU/mL, 80-85 yaş üstünde ise TSH hedefi ≤10mU/mL olarak belirlenmelidir. LT4 başlandıktan sonra hedef değerlere ulaşıncaya kadar 6-8 haftalık aralıklarla TSH ölçümü yapılmalı, ardından 6-12 aylık kontroller yapılmalıdır (2).

En sık hipertiroidi nedenleri, Graves hastalığı, toksik adenom ve toksik multinodüler guatrdir. Graves hastalığına bağlı hipertiroidizm tedavisinde, antitiroid ilaçlardan metimazol (MMI) , karbimazol ve propiltiourasil (PTU), radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi seçenekleri vardır. Karbimazol, karaciğerde metimazole dönüşerek etki gösterir.

Antitiroid ilaçlar; tiroid peroksidozı inhibe ederek ve iyot oksidasyonu, iyodotirozin eşleşmesi, tiroglobulin biyosentezi ve foliküler hücre büyümesini azaltarak ederek etki gösterir. Bunun yanında PTU, T4/T3 dönüşümünü de inhibe etmektedir (22).

Metimazol yan etki profilinin daha güvenli olması nedeniyle birinci seçenek tedavidir. Başlangıçta sT4 normalin üst sınırının 1-1,5 katı ise 5-10 mg, 1,5-2 katı ise 10-20 mg, 2-3 katı ise 30-40 mg kullanılması önerilmektedir. Günde

# KONUŞMA METİNLERİ

tek doz ya da iki doz verilir. MMI kolestatik tipte hepatotoksisite yapabilir. Gebeliğin 1. Trimesterinde kullanan hastalarda, koanal ve özefagial atreziyi içeren metimazol embriyopatisi görülebilir, bunun yanında bebeklerde aplasia cutis de saptanmıştır (23).

PTU kısa yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle günde 2 ya da 3 kez alınır. Hipertiroidizm ciddiyetine göre 3 kez 50-150 mg/gün dozlarında tedaviye başlandıktan sonra 2-3 kez 25-50 mg olacak şekilde tedaviye devam edilebilir. Yan etkileri arasında agranülozitoz, ANCA pozitif vaskülit ve fulminan toksik hepatit gibi majör yan etkiler vardır. Ayrıca kaşıntı, artralji, deri döküntüsü gibi minör yan etkiler de gözlenebilir (2, 23).

Antitiroid tedaviye başlanmadan önce hastalardan tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri istenmeli, nötrofil sayısı 1000/mm<sup>3</sup>'den düşük ise ve transaminazlar normal üst sınırının 5 katından yüksek ise tedaviye başlanmamalıdır. Hastalar yan etkiler konusunda bilgilendirilmeli ve ilaç kullanırken boğaz ağrısı, ateş, sarılık, karın ağrısı, mide bulantısı ve idrar renginde koyulaşma olduğunda ilacını kesip hemen doktoruna başvurması söylenmelidir (2). Hem MMI hem de PTU kesildikten sonra hastalığın rekürrens riski vardır. Minor yan etkiler nedeniyle gerektiğinde hastalar bir ilaçtan diğerine geçebilir, ancak hastaların %30-50'sinde her iki ilaca benzer bir reaksiyon gösterir (24). Uzun süreli antitiroid tedavi kararı verilen hastalarda, başlangıçta 3-6 hafta aralıklarla kontrol edilerek doz azaltılması yapılır, etkin en düşük doz bulunmalıdır. Sonrasında 6-8 haftalık takiplere devam edilmelidir (2).

Subklinik hipertiroidi, aritmi, atrial fibrilasyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığına bağlı ölüm, diyastolik disfonksiyon gibi kardiyovasküler durumlar, osteoporotik kırık ve kognitif bozukluk ile ilişkili bulunmuştur (25). TSH düzeyi 0,1 mU/L in altında olan hastalarda tedavi başlanmalıdır. Bunun yanında TSH 0,1-0,5 mu/L arasında ise, yaşlı hastalarda, altta yatan kardiyovasküler hastalık, osteoporoz veya sintigrafide fokal artmış tutulum durumlarında tedavi başlanmalıdır. Takibe bırakılan hastalarda 6 aylık aralarla TSH, sT3 ve sT4 ölçümleri yapılmalıdır. Komplikasyonlar açısından düşük riskli hastalarda bazen TSH <0,1 mU/L de olsa iyot kısıtlanarak takip seçeneği kullanılabilir. Tedavide β blokerler, antitiroid ilaçlar, radyoiyot tedavisi veya cerrahi tedavi uygulanabilir. Gebeler haricindeki tüm kalıcı subklinik hipertiroidi hastalarında iyot kısıtlaması yapılmalıdır (2).

Sonuç olarak her hastada tedavi kararı bireyselleştirilmeli, hastalar tedavi seçiminde yer almalı ve ilaç yan etkileri ve takipleri hakkında bilgilendirilmelidir.

## Kaynaklar

1. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. British medical bulletin. 2011;99(1).
2. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU, 2020.
3. Duntas LH, Jonklaas J. Levothyroxine dose adjustment to optimise therapy throughout a patient's lifetime. Advances in therapy. 2019;36(2):30-46.
4. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24(12):1670-751.
5. Vasileiou M, Gilbert J, Fishburn S, Boelaert K. Thyroid disease assessment and management: summary of NICE guidance. BMJ. 2020;368.
6. Skelin M, Lucijanic T, Liberati-Cizmek AM, Klobucar SM, Lucijanic M, Jakupovic L, et al. Effect of timing of levothyroxine administration on the treatment of hypothyroidism: a three-period crossover randomized study. Endocrine. 2018;62(2):432-9.
7. Chon DA, Reisman T, Weinreb JE, Hershman JM, Leung AM. Concurrent Milk Ingestion Decreases Absorption of Levothyroxine. Thyroid. 2018;28(4):454-7.
8. Skelin M, Lucijanic T, Amidzic Klaric D, Resic A, Bakula M, Liberati-Cizmek AM, et al. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. Clin Ther. 2017;39(2):378-403.
9. Wiesner A, Gajewska D, Pasko P. Levothyroxine Interactions with Food and Dietary Supplements—A Systematic Review. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(3).
10. Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. N Engl J Med. 2019;381(8):749-61.

# KONUŞMA METİNLERİ

11. Guzman-Prado Y, Vita R, Samson O. Concomitant Use of Levothyroxine and Proton Pump Inhibitors in Patients with Primary Hypothyroidism: a Systematic Review. *J Gen Intern Med.* 2021;36(6):1726-33.
12. Brito JP, Ross JS, Sangaralingham L, Dutcher SK, Graham DJ, Wang Z, et al. Comparative Effectiveness of Generic vs Brand-Name Levothyroxine in Achieving Normal Thyrotropin Levels. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2017645.
13. Centanni M, Benvenga S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(12):1289-301.
14. Fallahi P, Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Antonelli A. L-T4 Therapy in Enteric Malabsorptive Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:626371.
15. Trimboli P, Virili C, Centanni M, Giovanella L. Thyroxine Treatment With Softgel Capsule Formulation: Usefulness in Hypothyroid Patients Without Malabsorption. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:118.
16. Fallahi P, Ferrari SM, Antonelli A. Oral L-thyroxine liquid versus tablet in patients with hypothyroidism without malabsorption: a prospective study. *Endocrine.* 2016;52(3):597-601.
17. Stedman M, Taylor P, Premawardhana L, Okosieme O, Dayan C, Heald AH. Liothyronine and levothyroxine prescribing in England: A comprehensive survey and evaluation. *Int J Clin Pract.* 2021;75(9):e14228.
18. Hennessey J, Espaillat R. Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence. *International journal of clinical practice.* 2015;69(7):771-82.
19. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017;376(26):2534-44.
20. Lee JS, Bůžková P, Fink HA, Vu J, Carbone L, Chen Z, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and Incident Hip Fracture in Older Adults. *Archives of Internal Medicine.* 2010;170(21):1876-83.
21. Leng O, Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res.* 2019;12:2.
22. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7(4):167-86.
23. Murat Faik Erdoğan Alptekin Gürsoy. A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji. 2015.
24. Smith TJ, Hegedus L. Graves' Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1552-65.
25. Biondi B, Cooper DS. Subclinical Hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 2018;378(25):2411-9.

# KONUŞMA METİNLERİ

## SİTAGLİPTİN ARTILAR EKŞİLER NEYE GÖRE SEÇELİM?

**PINAR ALARSLAN**

EGE ŞEHİR HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI

Tip 2 diyabet progresif bir hastalıktır. Küresel diyabet yükünün 2045 yılına kadar 600 milyondan fazla kişiyi etkilemesi beklenmektedir. Diyabet ciddi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yolaçar. Tip 2 diyabetli hastaların büyük çoğunluğu HbA1c Hedefine Ulaşmamaktadır. TURDEP-II Çalışması'na göre Türkiye'de bilinen diyabetli hastaların % 65'inde glisemik kontrol sağlanamamaktadır. DİKONT Çalışması'na göre Türkiye'de hastaların % 64'ünde glisemik kontrol sağlanamamaktadır. Tip 2 Diyabet Hastalarında tedavinin hemen yoğunlaştırılması glisemik kontrolü artırır.

Dipeptidil Peptidaz-4 Enzim inhibitörleri DPP-4, vücutta glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör peptid (GIP) gibi birçok biyoaktif peptidi yıkan enzimdir. DPP-4 inhibitörleri bu biyoaktif peptidlerin yıkımını engeller. Özellikle GLP-1 düzeyinin arttığı doz bağımlı olarak hipoglisemi olmaksızın insülin salgılanmasını artırır. Beta hücre proliferasyonu artar, apoptoz azalır ve beta hücre rezervinin restorasyonu sağlanır. Sitagliptin öğünlerle birlikte oluşan glukagon cevabını baskılar.

Sitagliptin ve metformin Tip 2 diyabete neden olan birden çok metabolik yolağı hedefler. Sitagliptin intakt GLP-1 seviyelerini artırır. Metformin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi azaltarak hepatik glukoz uptake azaltır. İnsülin direncine de etkilidir.

COMPOSİT çalışmasında Sitagliptin ile plaseboya kıyasla 20. Haftada HbA1c'de daha fazla azalma sağlanmıştır.

Erişkin tip 2 diyabetli hastalarda yukarı titre edilen metformin+Sitagliptin tedavisi tek başına maksimum doz metformin tedavisi ile karşılaştırıldığında, advers olay oranında artışına neden olmadan daha fazla HbA1c düşüşü sağlamıştır. Hafif böbrek yetmezliği olan Tip 2 diyabet hastalarında sitagliptinin dapagliflozin ile karşılaştırıldığı çalışmada sitagliptin kolunda başlangıca göre A1c düzeyinde daha fazla azalma ve hedef A1c 7 altı değerine ulaşan daha fazla hasta izlenmiştir.

İnsülin tedavisi gerektiğinde Sitagliptin kullanımı:

Bazal insülin tedavisine başlanırken, sitagliptinin kesilmesine kıyasla Sitagliptine devam edilmesi hipoglisemide artışa neden olmadan daha fazla glisemik kontrol sağlar. İnsülin tedavisine stabil bir dozda devam edilirken, Sitagliptin eklenmesi glisemik kontrolü iyileştirir. Titre edilmiş insülin glarjine Sitagliptin eklenmesi ile plaseboya kıyasla anlamlı olarak daha düşük hipoglisemi insidansı ve daha düşük toplam günlük insülin dozu sağlar.

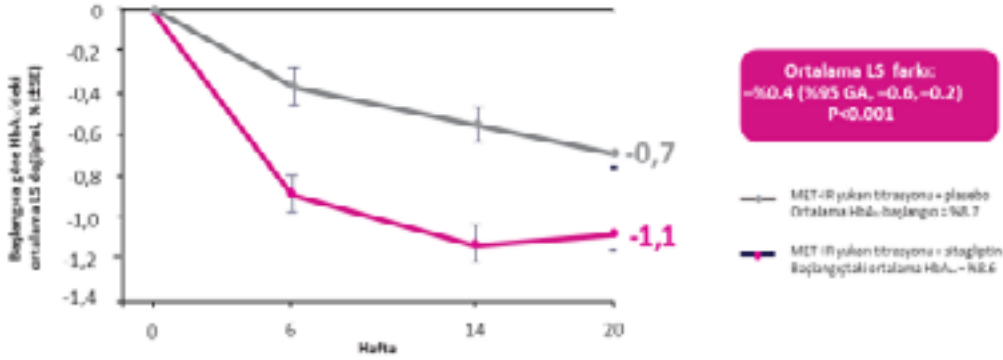
TECOS çalışması bir DPP4 inhibitörü ile sürdürülen en uzun kardiyovasküler güvenlik çalışmasıdır. Sitagliptin tüm primer ve sekonder sonlanım noktalarını karşılamıştır. Sitagliptin, yaşlı Tip 2 Diyabet hastalarında kardiyovasküler riski artırmamıştır.

# KONUŞMA METİNLERİ

CompoSIT<sup>M</sup>

Sitagliptin ile Plaseboya kıyasla 20. Haftada HbA1c'de Daha Fazla Azalma Sağlanmıştır.<sup>1</sup>

Birincil Sonlanım Noktası: Başlangıca göre 20. Haftada HbA<sub>1c</sub>'deki Değişim



- Sitagliptin ve Pankreatit
- Pankreatit /akut pankreatit
  - Sitagliptin grubunda her 100 hasta yılı için 0.08 olay
  - Kontrol grubunda her 100 hasta yılı için 0.10 olay
- Kronik pankreatit
  - Sitagliptin grubunda her 100 hasta yılı için 0.04 olay
  - Kontrol grubunda her 100 hasta yılı için 0.03 olay

Sitagliptin tedavisi 2 yıla kadar takip süresi olan çalışmalardan elde edilen verilere göre:

- Major kardiyovasküler olay,
- Malignite,
- Pankreatit açısından risk artışı ilişkisi tespit edilmemiştir.

## Referanslar

1. Carls G et al. Diabetes Ther. 2017;8:863–873. 2. De Pablos-Velasco P et al. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;80:47–56.
2. Inzucchi SE. JAMA 2002;287:360–372; Gallwitz B. Minerva Endocrinol. 2006;31:133–147;
3. Nathan DM et al. Diabetologia. 2006;49:1711–1721
4. Aschner P et al. Diabetes Care. 2006;29(12):2632–2637.
5. Abbasi F et al. Diabetes Care. 1998;21(8):1301–1305.
6. Kirpichnikov D et al. Ann Intern Med. 2002;137(1):25–33.
7. Zhou G et al. J Clin Invest. 2001;108(8):1167–1174.
8. Frias JP, et al. Diabetes Obes Metab. 2019;21(5):1128–1135. doi: 10.1111/dom.13626.
9. Valensi P et al. Diabetes Metab. 2015;41:231–238.

# KONUŞMA METİNLERİ

## PREHİPERTANSİYON NE KADAR ÖNEMLİ? NE YAPMALIYIZ?

**PINAR YILDIZ**

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI GENEL DAHİLİYE

Hipertansiyon, yaşla sıklığı artan ve sık görülen kronik hastalıklardandır. Hipertansiyonun, eşlik eden diğer kronik hastalıklar ve bizzat neden olduğu komplikasyonlarla birlikte morbidite ve mortalitesi yüksektir. 2017 verilerine göre 17,79 milyon kişi kardiyovasküler nedenlerle hayatını kaybetmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar içinde başlıca ölüm sebebi olan inme ve koroner arter hastalığının etyolojisindeki en önemli risk faktörü prehipertansiyon ve hipertansiyondur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bulaşıcı olmayan hastalıkların sağlık sistemindeki artan yükü ve yüksek mortalitesi nedeniyle öncelikli alan olması gerektiğini ve bu hastalıklarla mücadelenin geleceğin en önemli sağlık politikası olacağını ve bundan dolayı tüm ülkelerin kronik hastalıkların önlenmesine yönelik faaliyetlerine hız vermesi gerektiğini bildirmiştir. Pek tabii ki hastalıkları önlemek, hastalıkların farkında olmak ile başlar. Ailesinde hipertansiyon, diyabet gibi kronik metabolik hastalık öyküsü olan kişiler hayatları boyunca dikkatli olmak ve bu hastalıklar yönündentakipte kalmak zorundadır.

Hipertansiyon; 18 yaşın üzerinde hekim tarafından kurallara uygun ve tekrarlayan ölçümlerde sistolik kan basıncının 140mmHg ve diyastolik kan basıncının 90mmHg ve üzerindeki ölçümler için tanımlanmaktadır. Bunun yanında gerek Avrupa- Amerika cemiyetleri hipertansiyon klavuzlarında gerek ise Türk Hipertansiyon Uzlaşısı raporunda artmış kan basıncı(prehipertansiyon) olarak tanımlanmış ve yüksek kardiyovasküler risk açısından önem verilen bir grup hasta da mevcuttur. Prehipertansiyon; sistolik kan basıncının 120-139mmHg, diyastolik kan basıncının 80-89mmHg aralığında olduğu artmış kan basıncı seviyesidir. Geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda dünya genelinde bu grubun %30-50 arasında seyrettiği bildirilmiştir. Bu grup hastalarda yaklaşık %90'lara varan oranda en az bir kardiyovasküler risk faktörünün eşlik ettiğinden ve büyük oranda da kalp hastalığı ve inme riski taşıdıklarından bahsedilmektedir. Bu grup hastalar yüksek tansiyon tanısı alabilir ve özellikle de metabolik sendrom ile ilişkisi açısından önem taşımaktadır. Aynı zamanda kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin prehipertansif grubun içindeki 130-139/85-89mmHg arasındaki değerlerde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Geniş ölçekli meta analizlerde özellikle aralık 120-130/80-85mmHg ve 130-139/85-89mmHg olarak belirlenmiş iki grup arasında yüksek grupta kardiyovasküler riskin 2 kat daha fazla arttığı bildirilmiştir.

Prehipertansif bireylerde; artmış karotis arter ve brakial intima media kalınlığı ve kardiyak morfolojik değişiklikler gelişir. Bu grupta diyastolik ventriküler disfonksiyon ve artmış koroner ateroskleroz riski mevcuttur. Aynı zamanda prehipertansif durum artmış inflamasyon ve artmış inflamatuvar markerlarla da karakterizedir. Literatürde serum ürik asit düzeyindeki yüksekliğin prehipertansiyonla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.

Prehipertansif bireylerde evde kan basıncı ölçümleri veya seçilmiş hastalarda ambulatuvar kan basıncı ölçümü planlanabilir. Ölçüm sonuçlarına göre tedavi planı yapılmalıdır. Tüm hastalarda ilk tercih yaşam tarzı değişikliklerinin sağlanmasıdır. İdeal vücut ağırlığına inilmesi ve korunması en önemli basamaktır. Ağırlığının %5-10'u kadar kilo kaybı prehipertansif hastaların normal kan basıncına inmesinde yardımcıdır. Günlük tuz tüketiminin 5-6 g (sodyum 2-2.4g) ile kısıtlanması önerilmektedir. Tıpkı hipertansif hastalara da başlangıç tedavisi olarak önerildiği gibi prehipertansif hasta grubunda da akdeniz tipi beslenme ve DASH diyeti önerilmektedir. Sigaranın bırakılması, alkolün kısıtlanması, hareketli yaşam tarzının benimsenmesi ve stres yönetimi çok önemlidir. Artmış kan basıncı ile takip edilen ve özellikle sistolik kan basıncı 130-139mmHg, diyastolik kan basıncı 85-89 mmHg olan hastalar yaşam tarzı değişikliklerine rağmen normal kan basıncı seviyesi sağlayamıyorsa yüksek riskli hastalarda ilaç tedavisi başlanması düşünülebilir. Türk hipertansiyon uzlaşısı raporunda da vurgulandığı üzere risk değerlendirmesinde özellikle 65 yaşın altındaki kişilerde majör ve minör risk faktörlerinin bakılması ve hastada en az 2 majör veya 1 majör + 2 minör kriter olması halinde yüksek riskli kabul edilmesi önerilmektedir (Tablo 1.). Bu olgulardaki ilaç seçimi risk faktörlerine göre yapılmalıdır.



# KONUŞMA METİNLERİ

Koruyucu hekimlik uygulamalarında özellikle artmış metabolik hastalık yükünün önlenmesine yönelik, risk gruplarının erken tayini, gerekenlere yaşam tarzı önerileriyle birlikte ilaç tedavisi planlanması önemlidir. Bu bağlamda prehipertansiyonu sadece salt rakam olarak görmemek eşlik eden diğer risk faktörleriyle birlikte değerlendirmek gerekmektedir.

## Kaynaklar:

1. Prehypertension, srivastava A. Mirza TM, Sharan S. 2020
2. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta- analysis. Huang et al. BMC Medicine 2013; 11:177
3. Türk Hiperstansiyon Uzlaşı Raporu, 2019
4. Prehypertension and risk of cardiovascular diseases: a meta analysis of 47 cohort studies. Journal of Hypertension 2019;37:2325-2332

**Tablo 1. Risk Temelli Yaklaşım**

<b>Major Risk Faktörleri</b> KBH- tGFH<60mL/dk Diabetes Mellitus Koroner Arter Hastalığı
<b>Minör Risk Faktörleri</b> <b>Sigara Kullanımı</b> <b>Yaş: 55-65 yıl</b> <b>LDL Kolesterol&gt;130mg/dl</b>

**KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı, **tGFH:** Tahmini Glomerül Filtrasyon Hızı, **LDL:** Düşük dansiteli protein

# KONUŞMA METİNLERİ

## PALYATİF BAKIM VE DELİRYUM YÖNETİMİ

PINAR TOSUN TAŞAR

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI/GERİATRİ  
BİLİM DALI

### GİRİŞ

Son yıllarda beklenen yaşam süresinin uzaması, kronik hastalık sayısının artması, kanser sıklığında artış, kanser hastalarının yaşam süresinin uzaması, sağlık hizmetlerinde olan gelişmeler nedeni ile palyatif bakım ihtiyacı giderek artmaktadır. Her yıl 20 milyondan fazla kişi ömrünün son yılını yaşamakta, 18 milyon kişi gereksiz acı çekmektedir. Yapılan çalışmalara göre 40 milyon kişinin palyatif bakım ihtiyacı bulunmaktadır. Uzayan yaşam ile birlikte palyatif bakıma alınan hastalar yalnızca malignitesi olanlar değildir, yapılan çalışmalarda ilk sırada kardiyovasküler sistemi olan kişilerin palyatif bakım desteğine ihtiyaç duydukları gösterilmiştir [1, 2]. Giderek palyatif bakım ihtiyacı olan kişilerin de yaş aralığının arttığı gözlenmektedir. Deliryum, palyatif bakım ünitelerinde sıklıkla karşımıza çıkan geriatrik bir sendrom ve geriatrik bir acildir [3]. Palyatif bakım alan hastalarda deliryum sıklığı % 20-44 arasında değişkenlik göstermekte; terminal dönemde bu oran % 90'lara kadar çıkmaktadır. Bu hastaların % 50'sinde deliryum geri dönüşlü değildir buna refrakter deliryum adı verilmektedir [4, 5].

Palyatif bakım hastalarında deliryum nedenleri ileri yaş, infeksiyon, sepsis, metabolik anomaliler, ilaçlar, Merkezi Sinir Sistemi'nin (MSS) doğrudan etkilendiği durumlar, malnutrisyon, ilaç, madde yoksunluğu, hematolojik nedenler, demans, paraneoplastik sendromlar, endokrin nedenler, fiziksel kısıtlama, organ yetmezlikleri, hipoksidir [6]. Palyatif bakım hastasında deliryum varlığı düşme riskini, idrar ve fekal inkontinansı, dehidratasyonu, bağımsızlık kaybını, morbiditeyi ve mortaliteyi arttırmaktadır. Kurumda yaşama zorunluluğu getirip, hospitalizasyon süresini uzatmakta, sağlık harcamalarını arttırmakta, demansı kötüleştirmektedir [7]. Klinik olarak deliryum hipoaktif, hiperaktif veya miks olmak üzere üçe ayrılmaktadır.

**Hipoaktif deliryum** uyuklama ve azalmış psikomotor fonksiyon ile karakterizedir. Genellikle fark edilmediği için mortalitesi daha yüksektir.

**Hiperaktif deliryum ajitasyon**, artan uyanıklık, hareketlilik ve bazen halüsinasyonlar ile karakterizedir.

**Miks tip deliryumda** hastalar hipoaktif ve hiperaktif formlar arasında gelgitler yaşamaktadır. Hastalar gündüz sedasyon ve gece ajitasyon ve davranışsal problemler sergilerler [8]. Deliryumu olan hastaların klinik değerlendirilmesinde, öyküde hastadan veya birinci derece yakınından anamnez alınmalıdır. Hastanın kullandığı tüm ilaçlar gözden geçirilmeli ve reçetesiz veya bitkisel ilaçlar dahil yeni başlanan tedavileri, alkol veya sedatif ilaç kullanımları sorgulanmalıdır. Deliryum yaşamı tehdit eden altta yatan bir hastalığın tek göstergesi olabilmektedir. Hastanın ayrıntılı olarak vital ve fizik muayene bulgularına bakılmalıdır.

### TANI, DEĞERLENDİRME VE TETKİK

#### TANI

Akut başlangıç, dalgalanmalar ve dikkatteki değişiklikler deliryumun temel özellikleridir. Hastalarda en önemli klinik belirtiler dikkat süresinin azalması, artıp, azalan bilinç bulanıklığıdır. Çoğu zaman tanınmaz ya da yanlış tanı almaktadır, demans, depresyon, akut şizofreni atağı ile karışmakta, yaşlılığın bir parçası olarak değerlendirilebilmektedir. Değişen doğası ve prezentasyonları nedeniyle, deliryumu saptamak zor olabilmekte, yaşlı hastalarda altta yatan tıbbi durumun tek göstergesi olabilmektedir [9]. Hastalar klinisyenler ve aile bireyleri tarafından atlanabilmektedir [8].

Deliryum klinik olarak konulan bir tanı olmakla birlikte, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) ve The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision' a (ICD-10)' göre deliryum için şu anda tanı standardı olarak kabul edilen belirli kriterlere sahiptir. Bu kriterler dikkat

# KONUŞMA METİNLERİ

ve bilinç bulanıklığı, bozukluğun kısa süre içinde gelişmesi, bellek, yönelim, dil, görsel, uzamsal yeterlilik, algı ve bilişsel fonksiyonlarda ek bir bozukluktur. Bu belirtiler daha önceden var olan nörobilişsel bozuklukla daha iyi açıklanamamalı ve koma gibi ileri derecede azalmış uyanıklık düzeyi bağlamında ortaya çıkarılmamalıdır. Öykü, fizik muayene ya da laboratuvar bulgularında başka bir sağlık durumunun, madde entoksikasyonu veya yoksunluğun etkilerinden kaynaklandığına ya da çoğul nedensel etkenlere bağlı olduğuna dair kanıtlar olmalıdır [10].

## DEĞERLENDİRME

Geriatri pratiğinde kullanılan çeşitli deliryum tarama ölçekleri bulunmaktadır. Konfüzyon Değerlendirme Ölçeği (The Confusion Assessment Method, CAM) [11] dünya çapında en yaygın kullanılan deliryum tarama ölçeğidir. CAM' a göre hastaya deliryum tanısı koyabilmek için mental durumda akut başlangıç ve dalgalı seyir, dikkati toplayamama, dezorganize düşünce olmalı, bunlara ek olarak dikkat muayenesi ve bilinç düzeyinde değişiklikten az biri olmalıdır [11]. Diğer deliryum tarama ölçeği Deliryum Derecelendirme Ölçeği- (DRS-R-98)dir. Psikomotor etkinlik, yönelim, dikkat, bellek, algılama düşünce süreci, düşünce içeriği, uyku-uyanıklık döngüsünde bozulma, gün içi değişkenlik/dalgalanma duygu durumunda dalgalanma sorgulanmaktadır. Ölçeğin alt grupları 0 ile 3 arasında puanlanmaktadır [12]. Bir diğer skala Memorial Deliryum Değerlendirme Skalası'dır (MDDS) [13].

## TETKİK

Deliryum düşünülen bir hastada tam kan sayımı, idrar tahlili, böbrek, karaciğer ve tiroit fonksiyon testleri, serum elektrolit düzeyleri bakılmalıdır. Gerekli hallerde ise kan, idrar ve balgam kültürleri alınmalı, ilaç kan düzeyleri ölçülmeli, amonyak, vitamin B12 düzeyleri, arteriyal kan gazı, elektrokardiyogram, akciğer grafisi ve gereğinde lomber ponksiyon ile beyin omurilik sıvısı ile değerlendirme, vitamin B12 seviyesi, kortizol düzeyi, gerekirse toksikoloji taraması dahil yapılarak değerlendirilmelidir. Nörogörüntüleme fokal nörolojik değişiklikleri olan akut inme, ensefalit, kafa travması öyküsü olan hastalarda yapılmalıdır. Elektroensefalogram (EEG) hastada sessiz nöbet geçirme şüphesi varsa istenmelidir [14].

Deliryum tanısını kesin olarak belirleyecek spesifik laboratuvar testleri şu anda mevcut değildir. Deliryum için laboratuvar testleri, ele alınması gereken, potansiyel katkıda bulunan faktörleri belirlemeye yöneliktir ve multidisipliner bir ekip ile yönetilmelidir.

Genel olarak, tanıya katkısı düşük olduğundan, deliryum için nörogörüntüleme çalışmalarının rutin olarak istenmesi önerilmemektedir [15]. Beyin görüntülemesi; kafa travması öyküsü olup, yeni gelişen fokal nörolojik semptomları olanlarda, şüpheli ensefalit veya nedeni bilinmeyen ateş durumlarında önerilmektedir[16]. Menenjit, ensefalit veya vaskülit şüphesinin dışlanması gereken durumlarda lomber ponksiyon endikasyonu bulunmaktadır[16].

## DELİRYUMUN PATOFİZYOLOJİSİ

Deliryumun altında yatan temel patofizyolojik mekanizmalar belirsizliğini halen korumaktadır. Artan kanıtlar, çoklu biyolojik faktörlerin etkileşime girdiğini ve beyindeki büyük ölçekli nöronal ağların bozulmasına yol açarak akut konfüzyon, bilişsel işlev bozukluğu ve deliryuma yol açtığını göstermektedir. Deliryum patofizyolojisine katkıda bulunan belirteçler tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1: Deliryum Patofizyolojisine Katkıda Bulunan Belirteçler [3]**

<b>Nörotransmitterler:</b> Asetilkolin, dopamin, g-aminobütirikasit, melatonin, triptofan ve serotonin, glutamat, epinefrin ve nöroepinefrin
<b>Pro-inflamatuar markerlar:</b> INF- $\alpha$ , INF- $\beta$ , IL-6, IL-8,IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , prostoglandin-E <sub>2</sub>
<b>Fizyolojik stresörler:</b> Kortizol, S100b, neopterin, hipoksi
<b>Metabolik hastalıklar:</b> Laktik asidoz, hipoglisemi veya hiperglisemi, IGF-1, hiperkapni
<b>Elektrolit bozuklukları:</b> Na, K, Mg ve Ca düzeyleri
<b>Genetik faktörler:</b> APO-E düzeyi, glukokortikoid reseptör sayısı, dopamin transporter veya reseptör düzeyi, TLR-4

# KONUŞMA METİNLERİ

## DELİRYUM GELİŞİMİNİ ÖNLEME VE TEDAVİ

Son sistematik incelemelerde ve kılavuzlarda, deliryumun önlenmesi ve yönetimi için kanıta dayalı bir yaklaşım sunulmuştur. 2014 yılında, Amerikan Geriatri Derneği ve Amerikan Cerrahlar Koleji tarafından postoperatif deliryumun önlenmesi ve tedavisi için ortaklaşa bir biçimde klinik uygulama kılavuzu yayınlanmıştır. Bu kılavuzlar, nonfarmakolojik önleme stratejilerinin, sağlık hizmeti sağlayıcılarının devam eden eğitiminin, deliryum nedenine yönelik tıbbi muayenenin, nonopioid ajanlar ile ağrı kontrolünün optimize edilmesinin ve yüksek riskli ilaçlardan kaçınmanın önemini vurgulamaktadır. Kılavuzlar ayrıca hipoaktif deliryumun farmakolojik olarak tedavi edilmemesi ve alkol veya benzodiazepin yoksunluğu ile ilişkili deliryumlar dışında benzodiazepinlerin kullanılmaması yönünde önerilerde bulunmuştur[17].

## FARMAKOLOJİK OLMAYAN ÖNLEME VE YÖNETİM

Deliryum gelişmeden önlemek, deliryuma bağlı komplikasyonlara karşı en etkili stratejidir. Hastane Yaşlı Yaşamı Programı (HELP) [18], deliryumun önlenmesinde çok komponentli bir yaklaşım kullanmaktadır [19]. İlaç-tedavi işlemlerinin olgunun uykusunu bozmayacak şekilde düzenlenmeli, sıvı-Na dengesinin yakın takibi, işitme/görme bozukluğu olanlarda iletişim gereçleri kullanılmalıdır. Bu farmakolojik olmayan önlemler ile 70 yaş ve yukarısında 852 hospitalize edilen yaşlılar arasında yapılan çalışmalarda deliryum oranının % 15'den % 9'e düştüğü gözlenmiştir[20].

## FARMAKOLOJİK ÖNLEME VE YÖNETİM

Klinik araştırmalarda çeşitli farmakolojik yaklaşımlar kullanılmış olsa da bu tedavilerin deliryumun önlenmesi veya tedavisi için etkili olduğuna dair yüzde yüz kanıt yoktur. Kanıtlar göz önüne alındığında, farmakolojik önleme ve tedavi şu an için önerilmemektedir [21].

### Tıbbi Bakım ve Tedavi

Mümkünse deliryum önlenmelidir. Deliryum riski yüksek olanlar izlenmelidir. Tedavide kullanılan antipsikotikler 3 kısımda incelenmektedir

#### 1.Jenerasyon (Tipik)

Butrofenon:Haloperidol

Fenotiyazin: Levomepromazin

#### 2.Jenerasyon Atipik (Olanzapin,ketiapin,risperidon,zisparidone,klozapin)

#### 3.Jenerasyon

Aripiprazol'dur.

Yaşlı, demansı olanlarda 6 - 26 hafta arasında süren plasebo kontrollü randomize çalışmada, 1.2.3.sıra antipsikotik kullanımının ölüm, inme, geçici iskemik atak sıklığında artışa neden olduğu gösterilmiştir [22, 23]. Parkinson, Lewy Cisimcikli Demansta ketiapin,1.jenerasyonlara tercih edilmelidir. 1.jenerasyon kullanıldığı takdirde hastalığın alevlenmesine, ekstrapiramidal yan etki sıklığında artışa neden olacaktır[24].

Haloperidol antipsikotikler içerisinde tedavide en çok kullanılan ajandır. Oral ve intravenöz formları vardır. Diğer antipsikotiklere göre daha az ortostatik hipotansiyon ve daha az antikolinergik yan etkileri vardır. Karaciğerde metabolize edilir; metaboliti olan Haloperidol Pridinium Derivate (HPP) ekstrapiramidal yan etkilerden sorumludur. Başlangıç dozu 0.5-2 mg'dır. Günde maksimum 5 mg verilebilir.

Antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkileri distoni, akatizi, parkinsonizm, tardiv diskinezidir. Risk faktörleri ise yüksek doz ve dozun hızla arttırılması, demans varlığıdır. Sıklıkla tedavinin ilk günlerinde gözlenmektedir. En düşük risk ketiapinde, en yüksek doz ise günde 6 mg'dan fazla risperidon kullanımında gözlenmektedir [25]. Nöbet eşliğini düşürebilmektedir, bu nedenle nöbet öyküsü olanlarda dikkatle kullanılmalıdır, bu risk haloperidolde en düşük, en yüksek ise levomepromazine, klorpromazinedir [26].

# KONUŞMA METİNLERİ

## **Nöroleptik Malign Sendrom (NMS):**

Dopamin antagonistleri etkisiyle oluşmaktadır Sık olarak gözükmez. Antipsikotik kullanan kişilerin % 1'inde gözlenmektedir. Mortalitesi yüksek bir durumdur.Kaslarda rijidite, hiporefleksi vardır. Hipertermi, bozulmuş mental durum, otonomik disfonksiyon günler haftalar içerisinde gelişmektedir. Tedavide antipsikotik tedavinin kesilmesi, genel destek tedavisi, kas rijiditesinin azaltılması için benzodiazepin tedavisi verilmektedir. Ciddi vakalarda bromokriptin akut medikal durumlarda ise intravenöz dantrolene verilebilmektedir.

NMS gelişen kişilerde anti-psikotikler bir daha kullanılmamalıdır, %30-50 oranında nöks oranı bulunmaktadır[27].

## **QT Aralığında Uzama:**

Ani kardiyak ölüm 1./2.jenerasyon kullananlarda yüksektir. QT Aralığı 500 ms'den yüksek olanlarda torsades de pointes gelişme olasılığı yüksektir. Antipsikotik kullanımı yanı sıra hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi varlığı ile elektrolit inbalansının olması, diğer QT aralığını uzatacak ilaçların birlikte kullanılması, konjenital QT sendromu, bradikardi, kadın cinsiyet, 65 yaş ve yukarısında olunması diğer risk faktörleri arasındadır. Öyküsünde kardiyak hastalık olanlarda, uzun süreli antipsikotik kullanımı olanlarda gazal EKG çekilmelidir[28].

## **Benzodiazepinlerin Deliryumda Kullanılması:**

Uzun etkili ve yüksek doz benzodiazepin kullanımı deliryum sıklığını arttırmaktadır. Ajite olan, Parkinson hastalığı olan ve Nöroleptik Malign Sendrom Gelişme riski yüksek olanlarda kullanılması önerilmektedir[29].

Metilfenadidat, modafinil, valproik asit, gabapentin, ondansetron, melatonin deneme süresinde olan diğer ilaçlardır. Yapılan çalışmalarda asetilkolinesteraz inhibitörü kullanımının deliryumu olan yaşlılarda etkisinin olmadığı,  $\alpha$ -2 reseptör agonisti olan deksmedomidine potansiyel olarak olumlu etkileri olabildiği gösterilmiştir[30].

## **Palyatif Sedasyon**

Kişinin ajitasyonu refrakter, beklenen yaşam süresi iki haftadan kısa, palyatif sedasyon aile üyelerini rahatlatacak olan bir medikasyondur [31].

## **Palyatif Sedasyonda Kullanılan İlaçlar:**

Midazolam ilk tercihtir. Yarı ömrü kısadır. Doza bağımlı olarak sedatif etkisi bulunmaktadır. Subkutan ve intravenöz olarak kullanılabilir. Lorazepam, levomepromazine klorpromazine, fenobarbital diğer kullanılan ilaçlardır [32].

## **Propofol:**

Çok hızlı genel etkili anestetik maddedir. Standart tedaviler işe yaramadığında, moniterize edilerek kullanılmalıdır. Deksmetomidin refrakter deliryum tedavisinde kullanılan diğer bir ajandır[33].

## **SONUÇ**

Deliryum palyatif bakım ihtiyacı olan hastalar arasında sık olarak karşımıza çıkan geriatrik bir sendromdur. Mortalite ve morbiditeyi arttırmakta, hastanede yatış süresini uzatmakta, sağlık bakım ücretlerini arttırmakta, kişiyi kurum bakımına yönlendirebilmektedir. Multidisipliner nonfarmakolojik yaklaşımlarla hastalığı önleme, önemini korumaktadır. Klinik araştırmalarda çeşitli farmakolojik yaklaşımlar kullanılmış olsa da bu tedavilerin deliryumun önlenmesi veya tedavisi için etkili olduğuna dair yüzde yüz kanıt yoktur. Kanıtlar göz önüne alındığında, farmakolojik önleme ve tedavi şu an için önerilmemektedir

## **Kaynaklar**

1. Coventry, P.A., et al., Prediction of appropriate timing of palliative care for older adults with non-malignant life-threatening disease: a systematic review. Age Ageing, 2005. 34(3): p. 218-27.
2. Burton, M.C., et al., Identifying Patients in the Acute Psychiatric Hospital Who May Benefit From a Palliative Care Approach. Am J Hosp Palliat Care, 2016. 33(3): p. 228-32.
3. Inouye, S.K., et al., Delirium in elderly people--authors'reply. Lancet, 2014. 383(9934): p. 2045.
4. Leonard, M., et al., Delirium issues in palliative care settings. J Psychosom Res, 2008. 65(3): p. 289-98.

# KONUŞMA METİNLERİ

5. Grassi, L., et al., Management of delirium in palliative care: a review. *Curr Psychiatry Rep*, 2015. 17(3): p. 550.
6. Hosker, C.M. and M.I. Bennett, Delirium and agitation at the end of life. *BMJ*, 2016. 353: p. i3085.
7. de la Cruz, M., et al., The frequency of missed delirium in patients referred to palliative care in a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer*, 2015. 23(8): p. 2427-33.
8. Inouye, S.K., et al., Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med*, 2001. 161(20): p. 2467-73.
9. Saczynski, J.S., et al., A tale of two methods: chart and interview methods for identifying delirium. *J Am Geriatr Soc*, 2014. 62(3): p. 518-24.
10. Inouye, S.K., et al., A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med*, 1999. 340(9): p. 669-76.
11. Wei, L.A., et al., The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc*, 2008. 56(5): p. 823-30.
12. Trzepacz, P.T., et al., Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2001. 13(2): p. 229-42.
13. Breitbart, W., et al., The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage*, 1997. 13(3): p. 128-37.
14. Hirano, L.A., et al., Clinical yield of computed tomography brain scans in older general medical patients. *J Am Geriatr Soc*, 2006. 54(4): p. 587-92.
15. Hirao, K., et al., Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun*, 2006. 27(2): p. 151-6.
16. Lai, M.M. and D.M. Wong Tin Niam, Intracranial cause of delirium: computed tomography yield and predictive factors. *Intern Med J*, 2012. 42(4): p. 422-7.
17. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2015. 63(1): p. 142-50.
18. Ang, G.C., S.L. Low, and C.H. How, Approach to falls among the elderly in the community. *Singapore Med J*, 2020. 61(3): p. 116-121.
19. Inouye, S.K. and P.A. Charpentier, Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*, 1996. 275(11): p. 852-7.
20. Inouye, S.K., Prevention of delirium in hospitalized older patients: risk factors and targeted intervention strategies. *Ann Med*, 2000. 32(4): p. 257-63.
21. Neufeld, K.J., et al., Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*, 2016. 64(4): p. 705-14.
22. Wang, P.S., et al., Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*, 2005. 353(22): p. 2335-41.
23. Schneider, L.S., K.S. Dagerman, and P. Insel, Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*, 2005. 294(15): p. 1934-43.
24. McKeith, I., et al., Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ*, 1992. 305(6855): p. 673-8.
25. Miyamoto, S., et al., Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*, 2005. 10(1): p. 79-104.
26. Howard, P., et al., Antipsychotics. *J Pain Symptom Manage*, 2011. 41(5): p. 956-65.
27. Katus, L.E. and S.J. Frucht, Management of Serotonin Syndrome and Neuroleptic Malignant Syndrome. *Curr Treat Options Neurol*, 2016. 18(9): p. 39.
28. Ferraz Goncalves, J.A., et al., Comparison of Haloperidol Alone and in Combination with Midazolam for the Treatment of Acute Agitation in an Inpatient Palliative Care Service. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2016. 30(4): p. 284-288.
29. Clegg, A. and J.B. Young, Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age*

# KONUŞMA METİNLERİ

Ageing, 2011. 40(1): p. 23-9.

30. Keating, G.M., Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs*, 2015. 75(10): p. 1119-30.
31. Lo, B. and G. Rubenfeld, Palliative sedation in dying patients: "we turn to it when everything else hasn't worked". *JAMA*, 2005. 294(14): p. 1810-6.
32. Cherny, N.I., ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. *Ann Oncol*, 2014. 25 Suppl 3: p. iii143-52.
33. Hilliard, N., S. Brown, and S. Mitchinson, A case report of dexmedetomidine used to treat intractable pain and delirium in a tertiary palliative care unit. *Palliat Med*, 2015. 29(3): p. 278-81.

# KONUŞMA METİNLERİ

## EPİLEPSİ TEDAVİSİNDE GÜNCEL DURUM

### PINAR UZUN USLU

ESKİŞEHİR ŞEHİR HASTANESİ NÖROLOJİ BÖLÜMÜ

Öncelikle kime tedavi başlayacağız?

Bu gerçek bir nöbet mi?

İyi bir anamnez ile senkop, kardiyak nedenler, psikojen ataklar dışlanmalı ,septomatik nöbet mi (alkol, madde, uykusuzluk,ilaç kullanımı?)

İlk nöbet sonrası tekrar riski: %27-84 arası

Bu değişkenlikte rol oynayanlar ; nörolojik defisit varlığı, fokal ya da jeneralize nöbet olması, tetikleyici faktör varlığı

Sptomatik nöbette AEİ vermeyeceğiz (tekrar riski %3-10) neden ortadan kalkacak.

2 ya da daha fazla nöbet öyküsü varsa tekrar riski %70-80

Risk faktörleri yüksek ise tedavi başla çünkü meta analizlere göre nüks özellikle ilk 6 ayda yüksek

Epilepsi tanısı konulduğu andan itibaren iş istihdamı, askerlik, sürücü, evlilik tüm sosyal hayatı etkileyebilir!!!

Tedaviye başlarken ek hastalıklar, işi, yaşadığı yer, evli-bekar olması, gebelik durumu, tek ya da aile ile yaşaması, osteoporoz, antikoagülan kullanımı, tüm komorbiteler sorgulanmalı

İlk hedef monoterapi; Çünkü tek AE ile %60 nöbetsizlik

Her tedavi bireysel

Tedavi sonlandırırken;

İlk nöbet sonrası 2 yıl nöbetsiz olanlarda nöbetsizlik oranı

Tedavi devam eden grupta %78

Tedavisi kesilen grupta %59 , o halde risk f ü zayıf ise tedavi 2 yılda sonlanabilir ama kural değil karar yine bireysel

İlaçlar hala epileptogenez üzerine değil iktogenez üzerine etkili

Tedaviye başlarken nöbet tipi ve hangi epileptik sendrom olduğunu belirleyebilmek ideal tedavi için önemli

O halde epilepsiyi tedavi edeceğiz ama kime epilepsi diyeceğiz:

ILAE nin yeni epilepsi tanımı: 24 saat arayla görülen en az 2 tetiklenmemiş nöbet ya da refleks nöbet geçiren hastalar, 1 tetiklenmemiş nöbet ya da refleks nöbet sonrası nöbet geçirme olasılığı %60 üzeri değerlendirilen hastalar ve epilepsi sendromu kriterlerine uyan hastalar

Tedavide komorbiteler önemli demiştik. Ayrıca ilaçların farmakokinetiği iyi bilinmeli.

Son zamanlarda enzim indüksiyonu yapan AEİ lardan kaçınılmaktayız PB, PHT, KBZ

Çünkü hem ilaç-ilaç etkileşimine sebep olmaktadır hem de D vitamini sentezini etkilemekte , sex steroidleri kolesterol, vasküler risk beliteçlerinde değişiklikler yapmaktadır



# KONUŞMA METİNLERİ

Yaşlı hastalarda serum proteinlerine bağlanma oranı yüksek olan PHT, KBZ ve VPA den kaçınılmaktayız. Yaşlı hastalarda başlangıç tedavisinde LTG, LEV ve GBP önerilmekte.

Çünkü serumdaki albümin seviyesinden çabuk etkilenecek terapötik dozlarda bile toksiteye yolaçabilirler. LTG ve TGB nin de serum proteinlerine bağlanma oranı diğer AEİ lara göre yüksek

İlaçların yarı ömürleri bilinmeli. Bu tedaviye uyumu da belirleyebiliyor. Örneğin VPA, ZNS, PB tek dozda bile yeterli olabiliyorken KBZ, OXZ, LEV, PGB en az günde 2 doz, TGB ve GBP 3 doz aralığında olmalıdır.

PHT, LEV, LCM hızlı titre edilebilir hem de iv formları var.

Yeni jenerasyon AEİ larda serum monitörizasyonu şart değil. Ama belirli aralıklarla KCFT ve tam kan sayımı yapılmasında fayda var. FBM kcft yüksekliği ve aplastik anemi yapabiliyor, geri plana atmalı. TPM alarda bikarbonat, KBZ,OXZ alanlarda Na, VPA alanlarda plt bakılabilir.

Rutin ilaç kan düzeyi ölçümü gereksiz çünkü terapötik aralık kişiler arası değişken.

Altın standart monoterapi! En küçük ama etkin dozla başladık; ne zaman doz artıralım? Nöbetsizliği sağladıysak doz artımı yok. Nöbet varlığında nöbetlerin sıklık durumu da uygunsa yavaş titrasyon ile doz artımı, max dozda hala nöbet varsa uyumu ve tanıyı gözden geçir. Bunlarda sorum yok ise alternatif monoterapi ya da kombinasyon. Uygun süre ve dozda kullanılan 2 tane AE e yanıtız ise dirençli epilepsi

Sinerjistik etki gösterenler; VPA+ LTG, VPA+KBZ, KBZ/OXZ+ LEV, LTG+TPM

Dar spektrumlu AEİ: KBZ, OXZ, GBP, PGB, TGB, VGB → VGB hariç jeneralize nöbetleri kötüleştirirler, VGB →Farklı olarak infaltil spazmda etkili

RFN →LENNOX GASTAUT, ESM → ABSANS

Geniş spektrumlu AEİ →LEV, VPA, LTG, PHT, TPM, FBM, ZNS, PER, PB →Burada da PB absansları kötüleştirirler. LTG miyokloniyi artırabilir.

Brivaracetam ve Perampanel yeni fokal ve jeneralize nöbetlerde etkili olabilen geniş spektrumlu 2 AEİ.

Absans tedavisinde ESM, VPA (kombinasyonu da iyi)

Dravet Senromunda: sitiripentol ve VPA/Klobazam

Miyoklonik nöbet: VPA (doğurganlık çağında ise kaçınmak lazım) , Klonozepam (sedasyon ve tolerans geliştirme), LEV

Kümeleşme gösteren nöbetlerde (Katamenial epilepsi gibi): oral/bukkal klobozam, rektal diazem, diyazomidden faydalanılabilir.

KBZ, OXZ, LTG,PHT,ZNS de rash riski yüksek, Hattta KBZ ile Stevens-Johnson ve TEN vakaları mevcut.

AEİ ile cilt döküntüsü, hipersensitivite gelişenlerde VPA, LEV, GBP, PBG iyi seçimdir.

Vigabatrin irreversible retinopati!

Özel durumlarda AEİ tercihi duruma göre şekillenebilir. Örneğin VPA ve LTG; aynı zamanda duygu durum düzenleyiciler olarak, TPM migren tedavisinde kullanılmaktadır. Yine obez hastalarda TPM ve ZNS in kilo kaybettirici, VPA ve PGB nin kilo aldırıcı özelliklerinden yararlanılabilir. Böbrek taşı olanlarda TPM ve ZNS den kaçınılmalı, Kardiyak ileti bloğu öyküsünde KBZ, PHT, LCM den kaçınılmalı.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Görece daha yeni ya da henüz piyasada olmayan AEİ

Retigabin (RTG): Potasyum kanallarını açmak/ açık kalma süresini uzatmak üzere KCNQ2/3 ü aktive eder. Ayrıca doz artımında GABA uyarılmış akımlarını potansiyelize eder. 18 yaş üzeri ve fokal başlangıçlı nöbetlerde endikedir. Etkin doz 600-1200 mg/gün. En sık yan etki:

dizness, konfüzyon, bulanık görme, tremor, bulantı. Ayrıca üriner retansiyon, QT uzaması, tırnal pigmentasyonu, kilo alımı

Perampanel (PER): Post sinaptik nöronda AMPA-glutamat antagonisti. 12 yaş üzeri; sekonder jeneralize ya da fokal nöbetlerde etkili. Etkin doz 2-5 mg/gün. Yarı ömrü 105 saat!, Yan etki: dizness, somnolans, baş ağrısı, ataksi, bulanık görme, psikiyatrik bozukluklar. Primer jeneralize nöbette de kullanılabilir.

Eslicarbazepine (ESL) :Na kanal blokajı ve voltaj bağımlı Na kanallarını inaktive ederek hipereksitabl nöranal membrana yol açar. Bu da glutamat salınımını azaltır.

Brivarasetam (BRV): LVT gibi SV2A aktivasyonu ancak afinitesi ondan 25 kat yüksek. 16 yaş üzeri fokal/jeneralize nöbetlerde endike. etkin doz 50-200 mg/gün. Yan etki baş ağrısı, dizness, agresyon, insomni, depresyon. Karaciğerden eliminasyon! KRY de doz ayarı gerekmez.

Kannabidiol (Epidiolex): Cannabis sativa bitkisinden, Mekanizması tam bilinmiyor. Gprotein reseptör antagonizmi, Na kanal modülasyonu, Adenozin geri alımı gibi hipotezler var. Dravet, Lennox- Gastaut senromu ve tuberoskleroz kompleksi, infantil spazmlarda faz 3 aşamasındadır. Bu endikasyonlar için yetim ilaç ataması almıştır. Yan etkiler uyku hali, ishal, iştahsızlık, ateş, kusma

Kannabidivarin: Yine Cannabis sativa bitkisinden elde edilmiştir. Etkinlik tam bilinmiyor. Geçici reseptör potansiyelleri üzerinden (TRP) hücre içi Ca modülasyonu? Ciddi bir yan etki bildirilmemiş.

Everolimus: Antineoplastik+ immunsupresan, mTOR inhibisyonu ve mTORopati denen fokal kortikal displazi, tuberoskleroz, hemimegalensefali, gangliomlarda antiepileptojen etki!!!.İlaç -ilaç etkileşimi yüksek (CYP3A4) Yan etkileri ÜSYE, hiperlipidemi, stomatit, 3 yaş üstü kullanılabilir.

Rufinamid: Na kanallarının inaktif durumunu uzatarak antiepileptojen etki gösteriri. 4 yaşından sonra LGS lerde kullanılabilir. Somnolans, kusma, baş ağrısı, iştahsızlık. Yavaş titre edilmeli.

Felbammat: GABA aktivitesini artırıp, Voltaj bağımlı Na kanallarını inh eder. 14 yaş üzerei fokal ve jeneralize nöbetlerde özellikle de LGS ndan kullanılır. 15-45 mg/gün etkin doz, hepatotoksite ve aplastik anemi!!!

Son on yılda çok sayıda yeni nöbet önleyici ilacın piyasaya sürülmesine rağmen, ilaca dirençli epilepsilerin yüzdesi neredeyse sabit kalmıştır. Cenobamate (CNB), gösterilen yeni bir iktogenez üzerine etkili bir ajandır. Yapılan iki çalışmada (C013 ve C017), nöbetsiz hastaların oranı bazen %20'den fazla bulunmuştur. Bu çalışmalarda son on yılda asla ulaşılmayan bir aralıktadır. ABD'de halihazırda onaylanmış olan CNB'nin aslında epilepsi tedavisi için etkinlik açısından yeni ve cesaret verici bir bakış açısı sunabileceğini düşündürmektedir.

Adenozin: Pürin ribonükleozidi, endojen bir antikonvülzan, adenozin düzeyini artırmak ya da astrositlerdeki adenozin kinazı inhibe ederek yıkımını azaltma stratejileri

2-Deoksi-D-Glikoz: Ketojenik diyetin nasıl fayda ettiği araştırılırken saptanmış. Glikoz molekülünün pozisyon 2 deki oksijen atomu çıkarılarak elde ediliyor. Hücre içine girerek glikolizi inhibe ediyor böylece nöbetin ortaya çıkma olasılığını azaltıyor.

## Kaynaklar

1. Krumholz, Allan, et al. "Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the guideline development subcommittee of the American academy of neurology and the american epilepsy society: evidence-based guideline." *Epilepsy currents* 15.3 (2015): 144-152.

# KONUŞMA METİNLERİ

2. Schmidt, Dieter. "Starting, choosing, changing, and discontinuing drug treatment for epilepsy patients." *Neurologic clinics* 34.2 (2016): 363-381.
3. Bora İH. Yeni tanıli epilepsilerde tedavi yaklaşımları. Bora İH, editör. *Epilepside Tedavi*. 1.Baskı.Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019.p.24-30.
4. Cheng, Jocelyn Y., and Jacqueline A. French. "Intelligent use of antiepileptic drugs is beneficial to patients." *Current opinion in neurology* 31.2 (2018): 169-175. 5-Chen, Zhibin, et al. "Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study." *JAMA neurology* 75.3 (2018): 279-286.
5. Türk BG, Özkara Ç. Tedaviye dirençli epilepsi hastalarında medikal tedavi yaklaşımları. Bora İH, editör. *Epilepside Tedavi*. 1.Baskı.Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019.p.24-30.
6. Nicolas, Jean-Marie, et al. "Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV 2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action." *Epilepsia* 57.2 (2016): 201-209.
7. Gloss, David, and Barbara Vickrey. "Cannabinoids for epilepsy." *Cochrane database of systematic reviews* 3 (2014). 8-Curatolo, Paolo, et al. "The role of mTOR inhibitors in the treatment of patients with tuberous sclerosis complex: evidence-based and expert opinions." *Drugs* 76.5 (2016): 551-565. 9-Shi, Li Li, et al. "Felbamate as an add-on therapy for refractory partial epilepsy." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 7 (2017). 10-Steinhoff, Bernhard J. "Cenobamat–eine neue Perspektive für die Epilepsitherapie." *Der Nervenarzt* 92.2 (2021): 150-160.

# KONUŞMA METİNLERİ

## KBY HASTASINDA NÜTRİSYONEL DESTEK ÜRÜNÜ SEÇİMİ

### RANA TUNA DOĞRUL

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, GERİATRİ KLİNİĞİ

Malnutrisyon (beslenme yetersizliği), besin öğelerinin alımındaki azalmaya bağlı olarak vücut kompozisyonunda değişme (yağsız vücut kütlelerinde azalma) ve vücut kütlelerinde azalma sonucu fiziksel ve mental fonksiyonlarda ve klinik sonuçlarda bozulma olarak tanımlanır. Malnutrisyon, kişinin günlük ve enstrümental yaşam aktivitelerinde bağımlılığını arttırmakta, hastane yatış süresini uzatmakta, yaşam kalitesini azaltmakta, hastanelere başvuru sayılarını arttırmakta, yoğun bakıma yatışları ve yatış süresini arttırmakta, cerrahi sonrası yara iyileşme süresini uzatmakta, kırılabilirliği ve mortaliteyi arttırmaktadır. Bu nedenle malnutrisyonun erken dönemde saptanması ve önlenmesi oldukça önemlidir. Beslenme durumunun değerlendirilmesinde anamnez, beslenme öyküsü, fizik muayene, antropometrik ölçümler, laboratuvar parametrelerinin incelenmesi, tarama ve değerlendirme araçlarının kullanılması gerekmektedir (1).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, progresif ve geri dönüşümsüz nefron kaybı sonucu gelişen ve glomerül filtrasyon hızının (GFH) azalması sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlayan ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) götüren bir hastalıktır. SDBY’de, endojen böbrek işlevinin geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak hemodiyaliz, sürekli ayaktan periton diyalizi veya transplantasyon gibi renal replasman tedavileri uygulanır. (2). Kronik böbrek yetmezliği, her evresinde kardiyovasküler ölüm, serebrovasküler hastalıkları, periferik arter hastalığı, kemik-mineral bozuklukları, metastatik kalsifikasyonlar, elektrolit bozuklukları riskini artırır ve ayrıca SDBY’de hipertansiyon, hiperlipidemi, anemi, renal osteodistrofi, asidozis, ödem, beslenme bozuklukları olan malnutrisyon gibi komplikasyonlar gelişmeye başlar (3,4).

KBY hastalarında üremik toksinler, volüm yükü, asidoz, oksidatif stres, vitamin D eksikliği, parathormon yüksekliği, eşlik eden hastalıklar ve diyaliz ilişkili durumlar malnutrisyona katkıda bulunmaktadır. Bu durumların etkisiyle ortaya çıkan inflamasyon, malnutrisyon, hiperkatabolizmanın kesişiminde kaşeksi yer almaktadır. NKF/DOQI (National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) önerilerine göre, renal replasman tedavisi alan hastalarda enerji gereksinimi ideal vücut ağırlığı başına 30-35 kkal/kg/gündür. Hasta obez ise 25-30 kkal/kg/gün, protein-enerji malnutrisyonu varsa >35 kkal/kg/gün olarak verilmektedir. Bu grup hastalarda protein gereksinimi prediyaliz döneminde 0.6-0.75 g/kg/gün, hemodiyalizde 1.2 g/kg/gün, periton diyalizinde 1.2-1.5 g/kg/gün olmalıdır (5). Bu hastalarda beslenme desteğinin hedefleri, böbrek bozukluğunun şiddetine, malnutrisyonun derecesine ve komorbid durumuna bağlıdır. Besin alımının arttırılmasında, nütrisyonel danışmanlıkla hastanın diyaliz dönemine uygun protein, enerji ve besin öğelerini sağlayacak diyetinin düzenlenmesi veya arttırılması, oral nütrisyonel supplement, enteral beslenme (nazogastrik beslenme, perkutan endoskopik gastrotomi vb.), parenteral beslenme ve intradiyalitik parenteral beslenme gibi yöntemler uygulanabilmektedir.

Protein enerji kaybı riski olan KBY evre 3-5 erişkinlerde, diyet danışmanlığı tek başına yeterli enerjiyi sağlayamıyorsa ve beslenme gereksinimlerini karşılamak için protein alımı yetersizse, beslenme durumunu iyileştirmek için en az 3 aylık oral besin takviyeleri denemesini önerilmektedir. 24 hafta boyunca yürütülen bir randomize kontrolü bir çalışmada, evre 3-4 KBY’li 109 hastada enerji bazlı bir oral nutrisyon solüsyonunun (ONS) KBY’nin ilerlemesi üzerindeki etkisini incelemiştir. ONS ve kontroller arasında serum kreatinin seviyeleri veya glomerül filtrasyon hızında hiçbir fark gözlenmemesine rağmen, ONS kolunda proteinüride anlamlı bir azalma izlenmiştir (6).

Kronik olarak yetersiz alımı olan ve protein ve enerji gereksinimleri diyet danışmanlığı ve oral besin takviyeleri ile sağlanamayan KBY evre 1-5 erişkinlerde, enteral tüple beslenme denemesi düşünülmelidir. ESPEN kılavuzlarına göre, beslenme yetersizliği olan SDBY hastalarında kısa süreli enteral beslenme için standart formüller kullanılmalıdır ancak 5 günü aşan enteral nutrisyon için elektrolit içeriği azaltılmış düşük proteinli hastalığa özgü

# KONUŞMA METİNLERİ

polimerik böbrek hastalığına özgü ürünler kullanılmalıdır. Tüple beslenmede ise hemodiyaliz (HD) hastalarına özgü orta düzeyde protein içeren, elektrolit miktarı (potasyum, fosfor) azaltılmış enteral ürünler tercih edilmelidir. Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastaları içinse yüksek protein ama düşük karbonhidrat içerikli enteral formüller tercih edilmelidir (7). Besin takviyesi için tercih edilen seçenek gastrointestinal yoldan beslenme olsa da, parenteral yoldan beslenme (yani total parenteral beslenme [TPN]), besinlerin oral veya enteral uygulamasını tolere edemeyen hastalar için güvenli ve uygun bir yaklaşım olabilir.

Hastalara uygulanan iyi düzenlenmiş bir beslenme programı, böbrek yetmezliğinde rasyonel tedavinin en başta gelen kısmıdır. Böbrek hastalarında semptomların azaltılması ve ilerlemesinin önlenmesi bakımından beslenme önemli bir yere sahiptir.

## Referanslar:

1. Smith A. Sarcopenia, malnutrition and nutrient density in older people. *Post Reprod Health* 2014;20(1):19-21.
2. Tanrıverdi MH, Karadağ A, Hatipoğlu EŞ. Kronik böbrek yetmezliği. *Konuralp Tıp Dergisi* 2010;2(2):27-32.
3. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
4. Wilkens Kg, Juneja V, Shanaman E. Medical nutrition therapy for renal disorders. In: Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond J, editors. *Krause's Food and Nutrition Care Process*. 13th ed. USA: Saunders Elsevier; 2012. p.799-831.
5. KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR NUTRITION IN CKD: 2020 UPDATE T. Alp Ikizler, Jerrilynn D. Burrowes, Laura D. Byham-Gray, Katrina L. Campbell, Juan-Jesus Carrero, et all. *Am J Kidney Dis* 2020 Sep;76(3 Suppl 1):S1-S107.
6. Wu HL, Sung JM, Kao MD, Wang MC, Tseng CC, Chen ST. Nonprotein calorie supplement improves adherence to low-protein diet and exerts beneficial responses on renal function in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2013;23(4):271-276.
7. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, Toigo G. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Adult renal failure. *Clin Nutr* 2006;25:295-310.

# KONUŞMA METİNLERİ

## GLİKLAZİD ARTILAR EKSİLER

### RÜMEYSA SELVİNAZ EROL

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

Gliklazid, Sülfonilüre (SÜ) grubu 2. kuşak bir ilaçtır. Sülfonilüreler glukozdan bağımsız olarak pankreas beta hücrelerinden ATP bağımlı K<sup>+</sup> kanalları aracılığı ile insülin salgılatarak etki göstermektedir. Sülfonilürelerin grup etkisi itibarı ile hipoglisemi, kilo alımı, sekonder yetersizlik ve kardiyovasküler olaylar (KVO) ve mortalite verilerindeki çelişkileri nedeni ile 2. basamak tip2 dm tedavisinde halen ön planda yer alıp almaması gerektiği ile ilgili tartışmalar yaşanmaktadır.

Gliklazidler bazal HbA1c seviyesinden ve genç-yaşlı, zayıf-şişman ve yeni tanı-eski tanı gibi hasta profilinden bağımsız olarak etkin bir HbA1c düşüşü sağladığından ve maliyetinin çok düşük olduğundan şüphe yoktur. Gliklazid, diğer SÜ'den farklı molekül özellikleri göstermektedir. Molekül yapısı olarak diğer SÜ'de bulunan benzamido halkası gliklazidde bulunmamakta, onun yerine diğer SÜ'larda olmayan ve antioksidan özelliğe sahip olan amino halkası bulunmaktadır. Aynı zamanda gliklazid diğer SÜ'den farklı olarak sadece pankreas beta hücre reseptörlerine ve geri dönüşümlü olarak bağlanır, kalp ve vasküler dokulardaki reseptörlere bağlanmazlar. Yapılan çalışmalarda gliklazidin bu molekül özellikleri ve reseptöre bağlanma özelliklerinden dolayı, en düşük hipoglisemi insidansı, düşük ikincil başarısızlık oranları ile en güçlü SÜ olduğu sonucuna varılmıştır.

UKPDS çalışmasının da dahil edilerek yapılan bir meta-analizde ise sadece Gliklazidler ile ADVANCE Çalışması'nda KV nedenli ölüm oranında azalma olduğu saptanmıştır.100.000'den fazla hastanın değerlendirildiği Danimarka kökenli bir gözlemsel çalışmada da insülin sekretagoglar değerlendirilmiş ve sadece Gliklazidler ile KV ölüm riskinde azalma olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak Gliklazidler tüm SÜ'ler içinde farklıdır, SÜ reseptörüne geri dönüşlü bağlandığı için hastanın ihtiyacına göre insülin sekresyonunu uyarır. Pankreatik beta hücrelerine yüksek selektivite ile bağlanır. Hipoglisemi ve kilo alımı açısından güvenilirdir. Diğer SÜ'lere göre daha iyi bir kardiyovasküler güvenilirlik sağladığı gerçek yaşam verileri ile gösterilmiştir.

#### Kaynaklar

1. The ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008;358:2560-2572
2. Zoungas S et al. The efficacy of lowering glycated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial. Diabetes Res Clin Pract 2010;89:126-33.
3. F Gregorio et al. Therapeutic concentrations of tolbutamide, glibenclamide, gliclazide and gliquidone at different glucose levels: in vitro effects on pancreatic A- and B-cell function. Diabetes Res Clin Pract.1992;18:197-206.
4. Tina Ken Schramm et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J 2011;32:1900-8.
5. Control Group; F M Turnbull, C Abraira et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52:2288-98.
6. Ruth L M Cordiner, Ewan R Pearson. Reflections on the sulphonylurea story: A drug class. Diabetes Obes Metab 2019;21:761-771.

# KONUŞMA METİNLERİ

## PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERDE TANI VE TEDAVİ

### SAİT YEŞİLLİK

GÜLHANE E.A.H. İMMÜNOLOJİ VE ALERJİ HASTALIKLARI BÖLÜMÜ

Primer immün yetmezlik (PİY) toplumda nadir görülen; sık, tekrarlayan bakteriyel, fungal, protozoal ve viral enfeksiyonlarla seyreden ve konvansiyonel tedavilerle ile yapılan aşılarla antikor yanıtı vermeyen heterojen bir grup hastalıktır. Primer immün yetmezlikli hastalarda bugüne kadar 400'den fazla gen defekti tespit edilmiştir. Bu hastalarda immün yetmezlik belirti ve bulgularının yanı sıra immün sistemdeki disregulasyona bağlı otoimmün, alerjik, inflamatuvar hastalıklar ve kanserler görülebilir (1-5). Sağlık çalışanları başta olmak üzere toplumdaki farkındalık azlığı ve geç tanı bu hastalığın yönetiminde karşılaşılan en büyük problemlerdir. Erken tanı ile birlikte immünoglobulin replasman tedavisi (IRT) alan PİY'li hastalarda enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti ile birlikte, antibiyotik kullanımını ve hastaneye yatışların azaldığı görülmektedir (6-9).

#### Tanı

Her hastalıkta olduğu gibi iyi alınmış bir anamnez tanı koymak ve tetkikleri planlamak için önemlidir. Bu hastalarda çok sık görülen belirti ve bulguları, Jeffrey Modell Vakfı'nın hem erişkinler hem de çocuklar için ayrı ayrı hazırlamış olduğu uyarıcı işaretler doğrultusunda, PİY düşünülen her hastaya sorulmalıdır (10). Belirtilerin başlangıç yaşlarının düşünülen PİY hastalığı ile uyumlu olup olmadığı dikkatlice değerlendirilmelidir. Gen defektlerinin her geçen gün yenilerinin keşfedildiği PİY hastalıklarında aile öyküsü de mutlaka dikkatle sorgulanmalıdır. Akrabalık durumu, daha önce açıklanamayan erken kardeş ölümleri, diğer aile bireylerindeki immün yetmezlik otoimmün, otoinflamatuvar, alerjik ve malignite öyküsü dikkate alınmalıdır.

Fizik muayenede çocuklarda gelişme geriliği, gen defektine bağlı immün yetmezliklerin eşlik ettiği genetik hastalıklardaki spesifik bulgular görülebilir. Ataksi telenjektazi, Griselli, Omenn ve Di George sendromlarındaki hastalığa spesifik fizik muayene bulguları örnek verilebilir. Defektin olduğu immün sistem hücrelerine göre de hastalarda belirti ve bulgular değişebilir. Farenks muayenesinde adenoidlerin yokluğu, hepatosplenomegali, ağız içi mantar enfeksiyonları, abse, selülit ve fronküller immün sistemin hangi bölümünde sayısal ve/veya fonksiyonel bozukluk olabileceği hakkında bilgi verebilir.

#### Laboratuvar

Tam kan sayımı basit gibi gözükse de tespit edilen lökopeni, lenfopeni veya lökosit adezyon defektine bağlı lökositoz, Wiskott-Aldrich sendromu'unda ve hiper-IgM sendromunda trombositopeni, Hiper IgE sendromunda görülebilecek eozinofili diğer klinik belirti ve bulgularla PİY hastalıklarına tanı koymada yardımcı olabilir (1).

İmmunoglobulin (Ig) G, Ig M, Ig A, Ig E değerlerine bakılarak antikor defektleri değerlendirilebilir. Bulunan immünoglobulin değerleri hastaların yaş gruplarına göre değerlendirmelidir. İmmunoglobulin G değerleri normal fakat klinik olarak sık ve dirençli enfeksiyon öyküsü olan, özellikle Ig A eksikliği de görülen hastalarda Ig G alt grupları da değerlendirilmelidir. Bu hastalarda Ig G2 eksikliği başta olmak üzere diğer alt grup eksikliği tanıları konulabilir.

Lenfosit alt grupları için akış ölçer cihazı ile yapılan çalışmalar ile CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD22, CD16+56+ gibi parametreler ile T, B ve doğal öldürücü hücrelerin sayı ve yüzdeleri değerlendirilir.

Doğal antikor yanıtı olup olmadığını ölçmek için izohemaglutinin titrelerine bakılabilir. Spesifik antikor yanıtını değerlendirmek için protein ve polisakkarit aşıları öncesi ve sonrası gelişen antikor yanıtları değerlendirilir. T hücre fonksiyonlarını değerlendirmek için gecikmiş tip deri aşırı duyarlılığı PPD testi uygulanabilir.

Kompleman eksikliğine bağlı gelişen immün yetmezlikleri değerlendirmek için C1q, C1 esteraz inhibitörü, C2-C9, C4, serum mannoz bağlayan lektin, properdin, AH50 ve CH50 düzeyleri değerlendirilmelidir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Fagosit defektlerini değerlendirmek için Nitroblue tetrazolium (NBT) testi ile dihidro-rodamin 123 (DHR) floresans testi yapılmalıdır. Mutasyon tespiti için genetik çalışmalar ve ileri akış ölçer çalışmaları yapılabilir (11-14).

## Tedavi

Her hastalıkta olduğu gibi hasta ve ailesinin eğitimi ile koruyucu hekimlik uygulamaları tedavinin ilk ve en önemli basamaklarından. Enfeksiyonlara kolay yakalanabilen bu grup hastaların yaşadığı ev, okul ve iş yeri gibi ortamlarda veya seyahatlerde nelere dikkat etmesi gerektiği, özellikle uygun el yıkama, maske takılması gibi ayrıntılarda neler yapması gerektiğinin eğitimi verilmelidir.

Primer immun yetmezlikli hastalarda proflaktik ilaç kullanımı sıklıkla kullanılır. Antibiyotik proflaksisinde standart bir algoritma yoktur. Hastanın Ig seviyeleri, tekrarlayan enfeksiyonların sıklığı ve şiddetine göre penisilin, trimetopirim sulfametoksazol ve makrolid grubu ilaçlar en çok kullanılan antibiyotiklerdir. Proflaktik antibiotik kullanımı özellikle sinopulmoner enfeksiyonları ve bunlara bağlı olarak hastane yatışlarını azaltabilir (15). Antifungal ve viral tedavi proflaktik olarak hastayı enfekte eden patojenlere göre immünoglobulin replasman tedavisi alan ya da almayan PİY hastalarda antibiyotik proflaksisinde olduğu gibi mümkünse kültür sonuçlarına göre uygulanabilir.

Son yıllarda farkındalık ve laboratuvar imkânlarındaki artış ile tanı ve tedavi alan PİY hasta sayısı artmıştır. İmmünoglobulin replasman tedavisi (İRT), PİY hastaları için enfeksiyonların sıklığını ve şiddetini azaltmak için etkili tedavidir (16). Bu yüzden erken tanı ve tedavi hastaların yaşam kalitelerini artırırken, sağlık harcamalarının azalmasını sağlamaktadır. Erken tanı çocukluk çağında görülen ağır kombine immun yetmezliklerde hematopoetik kök hücre nakli, enzim replasman ve gen tedavisi hastaların hayatını kurtarabilir (17-19).

Gerek B hücre gerekse de Ig G ve alt gruplarının sayısal ve/veya fonksiyonel eksikliklerine bağlı sık tekrarlayan, konvansiyonel tedaviler dirençli, hastane yatışı ve uzun süreli parenteral tedavi gerektiren tanı konmuş PİY hastalarda İRT en gerekli ve faydalı tedavi şeklidir. Halen ülkemizde intravenöz uygulama için %5 ve %10, subkutan kullanım için %10 konsantrasyonlarında formlar mevcuttur. Standart bir İRT başlangıç dozu, 400 mg/kg'dır (400 ila 600 mg/kg aralığında). Subkutan tedavi için standart başlangıç dozları haftada 100 ila 200 mg/kg aralığındadır (16, 20). Hastanın ihtiyaçları ve imkânları, tedaviye uyumu, tedavinin etki ve yan etki durumuna göre İRT her hastaya özel planlanmalı takip edilmeli ve gerektiğinde yeniden düzenlenmelidir. Özellikle damar yolu problemi yaşayan, trombofilik eğilimi, protein kaybettiren enteropati, kronik böbrek ve kalp yetmezliği gibi rahatsızlıkları olan hastalarda subkutan tedavi hasta ve hekim onayı ile birlikte hasta ve ailesine verilecek bir eğitim sonrası verilebilir. Bu uygulama hasta ve hastane yükünü karşılıklı olarak azaltabilir. Subkutan tedavi bazı ülkelerde maliyeti azaltırken hastaların büyük bir bölümünde yaşam kalitesini arttırmaktadır (16). Hastanın ek hastalıkları ve daha önce yaşamış olduğu yan etki durumlarına göre kullanılan immunglobulinin osmolaritesi, sodyum düzeyi, stabilizatör Ig A içeriği önem arz etmektedir. Hastaların klinik olarak İRT fayda görmesi için tedavi sonrası hastalardaki hedef serum IgG düzeyi 500 mg/dL ve üzeri olmalıdır (14). Daha iyi hastalık kontrolü için daha yüksek hedef Ig G olması gerektiğini savunan yayınlarda bulunmaktadır (16, 21-24). İmmünoglobulin replasman tedavisinin yan etkileri erken ve geç dönem olarak sınıflandırılır. Baş ağrısı, ateş, halsizlik, bulantı, kusma, ürtiker gibi belirti ve bulgulardan böbrek yetmezliği, tromboz, hemolitik anemi, nötropeni, aseptik menenjit ve anafaksi gibi hayati tehdit eden yan etkiler görülebilir. İmmünoglobulin replasman tedavisi sonrası geçmiş yıllarda hepatit B, hepatit C ve HIV geçişi rapor edilmiştir (25). Hem bu vakalardan çıkarılan dersler hem de yeni solvent /deterjanlar ve nanofiltrasyon gibi yeni uygulamalarla immunglobulinler bulaş riski en az olan kan ürünleri arasındadır.

## Kaynaklar

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol 2020;40:24-65.
2. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol. 1999;93:190-197.
3. Gathmann B, Mahlaoui N, European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party, et al. Clinical



# KONUŞMA METİNLERİ

- picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 134, 2014:116-126.
4. Jorgensen SF, Fevang B, Aukrust P. Autoimmunity and Inflammation in CVID: a possible crosstalk between immune activation, gut microbiota, and epigenetic modifications. *J Clin Immunol.* 2019;39:30-36.
  5. Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A. Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. *Anticancer Res.* 2008;28:1263-1269.
  6. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, Pallisa E, Rodrigo MJ, de la Rosa D, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004;4:745-53.
  7. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1001-4.
  8. Rider NL, Kutac C, Hajjar J, Scalchunes C, Seeborg FO, Boyle M, et al. Health-related quality of life in adult patients with common variable immunodeficiency disorders and impact of treatment. *J Clin Immunol* 2017;37:461-75.
  9. Aghamohammadi A, Moin M, Farhoudi A, Rezaei N, Pourpak Z, Mahalheddi M, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;40:113-8.
  10. Modell V. The impact of physician education and public awareness on early diagnosis of primary immunodeficiencies. *Immunol Res.* 2007;38:43-7.
  11. Özdemir Ö. Current Approach to Primary Immunodeficiency Diseases. *South. Clin. Ist. Euras.* 2019;30(1):83-90.
  12. Ölmez Ü. İmmün Yetmezliklerde Yapılacak Testler. *Turkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics* 2016;9(2):50-55.
  13. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S297-305.
  14. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1186-205. e1-78.
  15. Freeman AF, Holland SM. Antimicrobial prophylaxis for primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9(6):525-30.
  16. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:S1-S46.
  17. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood* 2017; 130(25):2718-727.
  18. Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, Aiuti A, Blincoe A, Gaspar HB, et al. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(3):852-63.
  19. Booth C, Romano R, Roncarolo MG, Thrasher AJ. Gene therapy for primary immunodeficiency. *Hum Mol Genet.* 2019 Oct 1;28(R1):R15-R23.
  20. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol.* 2009 Jun;145(6):709-27.
  21. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010; 137(1):21-30.
  22. Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, Borte M, Hagan J, Jolles S, et al. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol* 2012; 169(2):172-81.
  23. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jun;125(6):1354-1360.e4.
  24. Sriaroon P, Ballow M. Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015 Nov;35(4):713-30.
  25. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol.* 2018 Jun 8;9:1299.

# KONUŞMA METİNLERİ

## SİNİR BİLİM VE YAPAY ZEKA

### SEMA GÜL TÜRK

19 MAYIS ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON BÖLÜMÜ

Yapay zekâ (YZ) tarihçesine bakıldığında sinir bilimi ve YZ arasında güçlü bağlantılar olduğu net bir şekilde görülebilir. Birçok öncü YZ bilimcisi aynı zamanda alanında başarılı sinir bilimcilerdir. İnsan beynindeki nöronal ağların ve bağlantıların keşfedilmesi yapay sinir ağına ilham vererek yapay zekanın bugüne gelmesinin temellerini oluşturmuştur(1). Sinir Bilimleri alanında özellikle son yıllarda artarak ortaya çıkan yeni teknolojik gelişmeler yapay zekanın çeşitli alanlarına ilham vermiştir.

Elektronik dedektörler kullanılarak keşfedilen beynin evrişim özelliği ve çok katmanlı yapısı, evrişimli sinir ağına ve derin öğrenmeye (19,(2), pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme sistemi kullanılarak keşfedilen dikkat mekanizması dikkat modülüne (1), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) sonuçlarından keşfedilen çalışma belleği, uzun kısa süreli belleğin (LSTM) geliştirilmesine yol açan makine öğrenimi modellerindeki bellek modülüne (3), iki fotonlu görüntüleme sistemleri kullanılarak keşfedilen öğrenme sırasında omurgada meydana gelen değişiklikler, sürekli öğrenme için elastik ağırlık konsolidasyonu (EWC) modeline (4) esin kaynağı olmuştur.

Yapay zekâ başlangıçtan itibaren sinir bilim içerisinde gelişim göstermiştir ve gösterecektir. 20. yüzyılın başında araştırmacılar, mikroskobun gelişmesi ile sinir sistemindeki nöronlar arasındaki bağlantıları gözlemleyerek, nöronal bağlantı mekanizmalarını bilime kazandırmıştır. Bu sayede bilgisayar bilimcileri, yapay zeka tarihindeki en eski ve en başarılı modellerden biri olan yapay sinir ağını geliştirmiş ve 1949'da en eski öğrenme algoritmalarından biri olan Hebbian öğrenimi önerilerek önemli bir çağ atlanmıştır (1).

Yapay zekâ ve sinir bilimi alanındaki gelişme ve araştırmalar arasındaki bağlantı az gibi görünse de; sinir biliminden elde edilen sonuçlar, nöropsikoloji ilkeleriyle ilgili önemli sonuçları ortaya koymakta ve bu da yapay zekada önemli teorik ve teknolojik atılımlara yol açmaktadır. Özellikle son dönemlerde teknolojinin hızla geliştiği süreçleri takip ederken; doğrudan sinir biliminden ilham alan derin öğrenme süreçlerini de keşfetmekteyiz. Sinir biliminde artan araştırma bulgularının ve teknoloji destekli keşiflerin; yeni derin öğrenme modlarında çığır açması beklenmektedir. YZ'deki bundan sonraki atılımlar, sinir bilimleri alanındaki gelişmeler doğrultusunda önemli gelişmeler gösterecektir.

Yapay zekanın amacı, teorileri araştırmak ve algılayıcılar, tanıma, karar verme ve kontrol gibi işlevlerle biyolojik veya insan zekası gerektiren görevleri yerine getirebilen bilgisayar sistemleri geliştirmektir (5) . Sinir bilim olarak da adlandırılan nörobilimin amacı ise, beynin bilgiyi nasıl işlediği, kararlar verdiği ve çevre ile nasıl etkileştiği gibi biyolojik beyinlerin yapılarını, işlevlerini ve çalışma mekanizmalarını incelemektir (6).

Yapay zekanın, beyin zekasının simülasyonu olarak kabul edilebileceği öngörülebilir. Bu nedenle, YZ geliştirmenin önemli bir yolu, onu sinir bilim, biliş bilimi ve psikoloji gibi ilgili alanlarla birleştirmektir. Aslında, sinir bilimindeki sağlam geçmişleri sayesinde Alan Turing (7), Marvin Minsky ve Seymour Papert (8) , John McCarthy ((9) ve Geoffrey Hinton (10) gibi birçok yapay zeka öncüsü, her iki alana da ilgi duymuş ve yapay zekaya büyük katkıda bulunmuştur. Bu katkılar günümüz YZ atılımlarının da öncüsü olmuştur. Sağlık alanında gerçekleştirilen YZ teknolojik gelişmeleri ise birbirini besleyen bir döngü oluşturarak sinir bilimin keşiflerini artırmış ve YZ'yi güçlendirmiştir. Bu döngüden yola çıkarsak YZ'nin çığ gibi büyüyen ve hızlı gelişen bir teknoloji olması önümüzdeki on yıl için beklenen bir süreçtir.

Yapay zekâ üzerine araştırmalar, akıllı "düşünme" makineleri inşa etme amacıyla modern bilgisayarların ortaya çıkmasından hemen sonra başlamıştır. Geleneksel makine öğrenimi teknikleri, doğal verileri ham hallerinde işleme yetenekleri açısından sınırlı kalmaktadır. On yıllardır, bir örüntü tanıma veya makine öğrenimi sistemi oluştur-

# KONUŞMA METİNLERİ

mak, ham verileri (bir görüntünün piksel değerleri gibi) uygun bir dahili temsile veya özellik vektörüne dönüştüren bir özellik çıkarıcı tasarlamak için iyi bir mühendislik ve alan uzmanlığı gerektirmektedir. Genellikle bir sınıflandırıcı olan öğrenme alt sistemi, girdideki kalıpları algılayabilir veya sınıflandırabilir. Bu sınıflandırma ve tasarlama süreçleri düşünme sistemleri ile ilişkilendirilebilir.

Derin sinir ağları, birçok doğal sinyalin, daha düşük seviyeli olanları oluşturarak daha yüksek seviyeli özelliklerin elde edildiği bileşimsel hiyerarşiler olma özelliğinden yararlanır. Görüntülerde, yerel kenar kombinasyonları motifler oluşturur, motifler parçalar halinde birleşir ve parçalar nesnelere oluşturur. Seslerden telefonlara, ses birimlerine, hecelere, sözcüklere ve cümlelere kadar konuşma ve metinde benzer hiyerarşiler vardır. Havuzlama, önceki katmandaki elemanların konumu ve görünümü değiştiğinde temsillerin çok az değişmesine izin verir (10). Evrişimli sinir ağlarındaki, evrişimli ve havuz katmanları, görsel sinirbilimdeki basit hücreler ve karmaşık hücrelerin klasik kavramlarından doğrudan esinlenmiştir ve genel mimari, görsel korteks ventral yolundaki LGN – V1 – V2 – V4 – BT hiyerarşisini anımsatmaktadır. Evrişimli sinir ağı modelleri ve maymunlara aynı resim gösterildiğinde, evrişimli sinir ağındaki yüksek seviyeli birimlerin aktivasyonları, maymunun inferotemporal korteksindeki rastgele 160 nöron kümesinin varyantının yarısını açıklar (3,2) .

Yapay sinir ağlarının ve derin öğrenmenin bir diğer önemli bileşeni, bir ağıdaki parametrelerin veya ağırlıkların nasıl ayarlanacağı sorununu ele alan geri yayılma algoritmasıdır (11). İlginç bir şekilde, geri yayılmanın temel fikri ilk olarak 1980'lerde bilgisayar bilimcileri veya makine öğrenimi araştırmacıları yerine sinirbilimciler ve bilişsel bilimciler (11) tarafından önerildi. Bilim adamları, sinir sistemlerinin mikro yapılarının ve biyolojik beyin sinir sisteminin, hatayı en aza indirmek ve çıktının ödülünü en üst düzeye çıkarmak amacıyla bir öğrenme prosedürü kullanılarak kademeli olarak ayarlandığını gözlemlemişlerdir Dikkat mekanizması ilk olarak 1890'larda psikolojik bir kavram olarak tanıtılmıştır.

1999'da PET ve diğer ileri görüntüleme teknolojileri, beyindeki seçici dikkati incelemek için kullanılarak (13) beyindeki dikkat mekanizması hakkında daha fazla şey keşfetmiştir (14). Biyolojik bir beyindeki dikkat mekanizmasından ilham alan YZ araştırmacıları, dikkat modüllerini zamansal (15) veya uzamsal (21) yollarla yapay sinir ağlarına dahil etmeye başlamışlar, bu da sırasıyla doğal dil işleme ve bilgisayar görüşü için derin sinir ağlarının performansını artırmıştır. Bir dikkat modülü ile ağı, seçici olarak önemli nesnelere veya kelimelere odaklanabilir ve ilgisiz olanları yok sayabilir, böylece eğitim ve çıkarımsal süreçleri geleneksel bir derin ağıdan daha verimli hale getirebilir.

Sinirbilim, geleneksel yapay zeka yaklaşımlarına büyük ölçüde hakim olan matematiksel ve mantık temelli yöntemlerden ve fikirlerden bağımsız ve bunları tamamlayan yeni tür algoritmalar ve mimariler için zengin bir ilham kaynağı sağlar. Sinirbilim ile beyin gizemi çözülürken yapay zeka için de yeni ufuklar açılmış olacaktır ve olacaktır. Örneğin, bir bilişsel işlevi desteklemek için kritik olan biyolojik hesaplamanın yeni bir yönü olsaydı, bunu yapay sistemlere dahil etmek için mükemmel bir aday olarak görürdük. Sinirbilim zaten var olan YZ tekniklerinin doğrulanmasını sağlayabilir. Bilinen bir algoritmanın daha sonra beyinde uygulandığı bulunursa, bu, genel bir genel zeka sisteminin ayrılmaz bir bileşeni olarak akla yatkınlığını güçlü bir şekilde destekler. Bu tür ipuçları, kaynakların en verimli şekilde nereye tahsis edileceğini belirlerken uzun vadeli bir araştırma programı için kritik olabilir. Örneğin, bir algoritma istenen veya beklenen performans düzeyine tam olarak ulaşmıyorsa, ancak bunun beyin işleyişinin özü olduğunu gözlemliyorsak, yapay sistemlerde çalışmasını sağlamaya yönelik iki katına çıkan mühendislik çabalarının muhtemelen karşılığını alacağını öngörebiliriz (16).

Yapay zeka ile ilgili yapılan çalışmalarda sinir sistemini tamamen kopya etmek temel amaç değildir. İlgilendiğimiz şey, beyin kullandığı algoritmalar, mimariler, işlevler ve temsiller gibi sistem sinirbilimi düzeyinde bir anlayıştır. Bu kabaca, Marr'ın herhangi bir karmaşık biyolojik sistemi anlamak için gerekli olduğunu belirttiği üç analiz seviyesinin en üstteki iki seviyesine karşılık gelir. Algoritmik seviye ve uygulama seviyesi anlaşıldığında YZ sistemlerine yeterli veri sağlanmış olacaktır (17).

Sinir biliminin üzerinde çalıştığı en önemli konulardan biri öğrenmedir. İnsan beyini anne karnından başlayan ve

# KONUŞMA METİNLERİ

ömür boyu devam eden bir öğrenme döngüsü içerisinde. Deneyimler, tecrübeler ve duyular ile elde edilen bilgiler beyne bilgi aktaran önemli veri kaynaklarıdır. Beyin bu veri kaynaklarından elde edilen bilgileri süzgecinden geçirip ilgili beyin bölgelerinde kaydetmektedir. İşitme, görme, duyma, tatma, ağrı, ısı gibi pek çok bilgi ilgili beyin bölgelerinde kaydedilmekte ve ihtiyaç duyulduğunda bu bilgilere başvurularak olaylar ve gelişmeler karşısında verilmesi gereken uygun çıktılara dönüştürülmektedir.

Olaylar karşısında verilmesi gereken tepkilere emosyonel duygu da yine beyin tarafından katılmaktadır. Yapay zeka alanındaki gelişmeler de beynin bu öğrenme modeline göre gelişmektedir.

Veriler aktararak ve bu veriler arasındaki ilişki ve uygun çıktılar neler olabileceği öğretilerek yapay zeka geliştirilmektedir. Beynin konuşma, görme, duyma, bellek gibi alanları bu fonksiyonlar için özelleşmiştir. Bu alanların gelişimsel bozuklukları veya sonradan gelişen patolojik süreçlere bağlı olarak bu fonksiyonlarda kayıp görülebilmektedir. Bu tür patolojik süreçlerde uygun nörorehabilitasyon programları ile beynin bu fonksiyonları olabildiğince öğrenmesi sağlanmaya çalışılmaktadır.

Yapay zeka örneklerinde olduğu gibi hangi fonksiyonda veri yetersizse bu alanda daha çok veri sağlanmaya ve bu bilgiler uygun çıktılara dönüştürülmeye çalışılmaktadır. Beynin gelişimiyle birlikte nörodejenerasyonu da paralel bir şekilde görülmektedir.

Yaş ile uyumlu unutkanlık ve ileri nörodejenerasyon sonrası ortaya çıkan demans tabloları, öğrenilmiş bilginin bu patolojik süreçler sonrası kaybı ile görülmektedir. Bu durumda beyne yeni bilgi aktarımı güçleşebilmekte ve beyin yeni bilgi kabul etmeyebilmektedir. Yapay zeka alanındaki çalışmalarda makine öğrenme sürecinde aktarılan bilgiler zaman geçtikçe beyinde olduğu gibi dejenere olmayabilir ve bilgi aktarımı süreklilik kazanabilir. Yine yapay zeka modellerinde zamanla var olan bilgi havuzunda eksilme görülmeyebilir. Bu açıdan bakıldığında makine öğrenmesi ile gelecek yıllarda var olan bilginin gittikçe arttığı, zaman geçse de unutulmadığı modellerin gelişeceği bir gerçektir.

Araştırmacılar biyolojik beyinlerdeki çalışma belleğini incelemek için PET ve fMRI vesilesiyle beyindeki prefrontal korteksin önemli bir parça olduğunu bulmuşlardır [4,18,12]. Yapay zekâ araştırmacıları, sinir biliminin çalışan bellek araştırmalarından esinlenerek, bir bellek modülünü makine öğrenimi modellerine dahil etmeye çalıştılar. Temsili bir yöntem, doğal dil işleme, videoyu anlama ve zaman serisi analizi gibi birçok sıralı işleme görevinin temelini oluşturan LSTM'dir[9].

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, çalışan bir bellek modülüyle, bir modelin, belirli noktalar arasındaki en kısa yolu bulma ve rastgele oluşturulmuş grafiklerdeki eksik bağları çıkarma gibi karmaşık muhakeme ve çıkarım görevlerini yerine getirebileceğini göstermiştir [18]. Önceki bilgileri hatırlayarak, yeni bir kavramı öğrenmek için sadece birkaç etiketli örnek gerektiren tek adımlı öğrenme gerçekleştirmek de mümkündür [19].

Sinirbilim, beynin işleyişini konu alan; bilişsel sinirbilim, sistem sinirbilimi gibi beynin çalışmasıyla ilgili tüm alanları, ürettiği davranışları ve bunu yaptığı mekanizmaları içermektedir. Yapay zeka ise, makine öğrenimi, istatistik ve akıllı makineler inşa etmeyi amaçlayan yapay zeka araştırmalarındaki çalışmalarını öncelik olarak görmektedir [20]. Zeka kavramının alt başlıklarına bakıldığında uzun süreli bellek, belleğin sınıflandırılabilirliği yeteneği, farkındalık ve bilinçlilik durumu, anlama ve karşı tarafa anladığını veya zihnindeki düşünceyi aktarabilme yeteneğini sayabilmektedir.

Sinir bilimleri ve yapay zeka arasındaki etkileşim bundan sonra da artarak devam edecektir. Sinir bilimleri alanındaki gelişmeler sayesinde yapay zeka alanındaki ürün ve çıktılarının hem teorik hem de pratik yansımaları çok daha efektif olacaktır. Hızla gelişme gösteren bu iki alanın ortak çalışmalarda buluşması, elde edilen sonuçların akademik alandaki etkisini ve toplum yararına olan katkısını arttıracaktır. Hızla ilerleyen bu iki alanda dikkat edilmesi gereken en önemli konulardan biri gelişmelerin etik ilkeler çerçevesinde olabilmesidir. İnsan beyninin robotlaşması veya makineye öğretilmesi sürecinde toplum ve bilim yararına gelişmelerin olabilmesi ancak etik

# KONUŞMA METİNLERİ

ilkelere bağlı kalındığında mümkün olacaktır. Aksi takdirde ilerleyen zamanlarda robotlaşan insan beyninin kendi gelişimini ve ürünlerini geliştirmesi sürecinde olumsuz çıktılar olabileceği düşünülebilir.

Sinir bilimi ve yapay zeka ile uğraşan bilim insanlarının bu etik kurallar çerçevesinde çalışmalarını yürütmesi ile daha sağlıklı bir yapay zeka gelişimi sağlanarak bu risk en aza indirilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Russell, S. and P. Norvig, Artificial intelligence: a modern approach. 2002.
2. Turing, A.M., Computing machinery and intelligence, in Parsing the turing test. 2009, Springer. p. 23-65.
3. Hochreiter, S. and J. Schmidhuber, Long Short-Term Memory. Neural Computation, 1997. 9(8): p. 1735-1780.
4. Hinton, G.E., Distributed representations. 1984.
5. Hebb, D.O. and D. Hebb, The organization of behavior. Vol. 65. 1949: Wiley New York.
6. Rosenblatt, F., The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. Psychological review, 1958. 65(6): p. 386.
7. Hubel, D.H. and T.N. Wiesel, 8. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex, in Brain Physiology and Psychology. 2020, University of California Press. p. 129-150.
8. LeCun, Y., et al., Backpropagation applied to handwritten zip code recognition. Neural computation, 1989. 1(4): p. 541-551.
9. Krizhevsky, A., I. Sutskever, and G.E. Hinton, Imagenet classification with deep convolutional neural networks. Advances in neural information processing systems, 2012. 25: p. 1097-1105.
10. LeCun, Y., Y. Bengio, and G. Hinton, Deep learning. nature, 2015. 521(7553): p. 436-444.
11. Rumelhart, D.E., G.E. Hinton, and R.J. Williams, Learning internal representations by error propagation. 1985, California Univ San Diego La Jolla Inst for Cognitive Science.
12. James, W., The principles of psychology. Vol. 1. 2007: Cosimo, Inc.
13. Raichle, M.E., Positron emission tomography. Annual review of neuroscience, 1983. 6(1): p. 249-267.
14. Scolari, M., K.N. Seidl-Rathkopf, and S. Kastner, Functions of the human frontoparietal attention network: Evidence from neuroimaging. Current opinion in behavioral sciences, 2015. 1: p. 32-39.
15. Bahdanau, D., K. Cho, and Y. Bengio, Neural machine translation by jointly learning to align and translate. arXiv preprint arXiv:1409.0473, 2014.
16. Hassabis, D., et al., Neuroscience-Inspired Artificial Intelligence. Neuron, 2017. 95(2): p. 245-258.
17. Marr, D. and T. Poggio, From understanding computation to understanding neural circuitry. 1976.
18. Graves, A., et al., Hybrid computing using a neural network with dynamic external memory. Nature, 2016. 538(7626): p. 471-476.
19. Santoro, A., et al., One-shot learning with memory-augmented neural networks. arXiv preprint arXiv:1605.06065, 2016.
20. Legg, S. and M. Hutter, A collection of definitions of intelligence. Frontiers in Artificial Intelligence and applications, 2007. 157: p. 17.

# KONUŞMA METİNLERİ

## MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ

**SEMRA Ö. MÜNGAN**

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Multipl skleroz (MS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün, kronik bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. Myelin kılıflar, oligodendrositler ve daha az oranda akson ve sinir hücresi hasarlanır. Hastalık sıklıkla genç yetişkinlerde ortaya çıkar (20- 40 yaş). 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.

Multipl skleroz tedavisinde temel tedavi prensipleri, atak tedavisi ve profilaktik immunsupresan ya da immunomodülatör tedaviden oluşur.

### METİLPREDNİZOLON

Multipl skleroz (MS) hastalığında hem relapsing-remitting formunda hem de Ayrıca relapsing-progresif ve sekonder progresif seyirli olgularda ataklar gözlenebilir. Progresif seyirli MS'ler aktif veya aktif olmayan olarak tanımlanmakta, aktivite de ya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yeni lezyonların belirmesi veya büyümesi ya da ilerleyici seyir sırasında atak olarak kabul edilen alevlenmelerin varlığının belirlenmesi durumunda atak tedavisi verilebilir.

Atak tedavisinde metilprednizolon 1 gr/gün 3-10 gün olarak uygulanır. Sabahları tek doz halinde 1-2 saatte uygulanması genelde tercih edilir.

IV Metil prednizolon tedavisi uygularken bazı durumlara dikkat edilmelidir.

- 1. Enfeksiyon:** KS tedavisi öncesinde mutlaka enfeksiyon kontrolü yapılmalıdır. Eğer enfeksiyon tespit edilirse atağın ve enfeksiyonun ciddiyetine göre 2-3 gün uygun antibiyoterapi yapıldıktan sonra tedavi başlanabilir.
- 2. Gastrointestinal sistem bulguları:** GİS'ye ait semptomlar tedavi öncesi sorgulanmalıdır. Tedavi sırasında dispepsi, epigastrik ağrı, yanma gözlenebilir. Gastrik yakınma olmasa da IVMP tedavisi sırasında H2 reseptör blokleri verilmesi uygundur.
- 3. Diabetes mellitus:** Diyabet öyküsü ayrıntılı sorgulanmalı, riskli hastalar tedavi sırasında yakından izlenmelidir. DM bilinen ve IVMP tedavisi gereken hastalar hospitalize edilerek ve bir diyabet uzmanı ile tedavisi düzenlenerek ve birlikte izlenerek uygulama yapılmalıdır.
- 4. Osteoporoz:** KS'lerin korkulan yan etkilerinden biri osteoporozdur. Bazı çalışmalar IVMP uygulama tedavisinin kemik yoğunluğu üzerine olumsuz etkisi olmadığını göstermiştir. MS hastalarında saptanan kemik yoğunluğu azalmasının KS uygulamasından çok hareketsizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. Osteopeni varlığında KS kullanırken dikkatli olunmalıdır ve gerekirse uygun destek tedavisi eklenmelidir. Uygun aralıklar ile kemik [53 MULTİPL SKLEROZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2018 ] yoğunluğu ölçümü yapılmalıdır. Nadir olarak tedaviden bağımsız olarak da avasküler nekroz gelişebilir. KS'ye bağlı olduğu iddia edilsede MS'li hastalarda gözlenen avasküler nekrozun KS'nin kolaylaştırdığı komorbid bir durum olma olasılığı da ileri sürülmüştür. Avasküler nekrozu olan MS'li hastalarda IVMP tedavisi gerektiğinde tedavi öncesi bir ortopedi uzmanı ile hastayı değerlendirmek uygun olacaktır.
- 5. Kardiyovasküler sistem:** Hipertansiyon ve aritmisi olan olgularda infüzyon süresinin daha uzun olmasına özen gösterilmelidir. Taşikardi kadar bradikardi gelişme olasılığı nedeniyle hastaların ayaktan tedavi görmeleri durumunda bu uygulamanın muhakkak bir sağlık kurumunda yapılması ve IVMP alırken monitorizasyonu önem taşır.

# KONUŞMA METİNLERİ

**6. Diğer yan etkiler:** Ağızda metalik tat, artralji, ateş basması, yüz kızarması, çarpıntı (taşikardi), duyu durum bozuklukları ve psikotik tablolar, uykusuzluk, yorgunluk, halsizlik, menstrüel bozukluklar, hirsutizm, akne, kilo artışı.

Atak tedavisi esnasında ve tedavi bitimini takip eden 2 haftalık süre içerisinde hastaya tuz ve şeker kısıtlaması yapılması önerilir.

## İNTERFERON BETA

IFN-β 1b (Betaferon) ve IFN-β 1a (Avonex ve Rebif) olmak üzere iki tip rekombinant insan IFN-β ürünü vardır. MS'te profilaksi tedavisinde kullanılır. Haftada 3kez gün aşırı uygulanan ve haftada 1 kez im uygulanan preparatlar vardır.

**1. Grip benzeri tablo:** Genellikle hafif klinik tablo olmakla birlikte hastanın günlük yaşamını ve fonksiyonelliğini etkileyecek düzeyde de olabilir. Bu yan etkiyi minimize edebilmek için kademeli doz arttırımı uygulanabilir. Hastanın enjeksiyonunu gün içinde aktif olmadığı saatlerde uygulaması da önerilir. Profilaktik olarak IFN-β beraberinde analjezik ve non-steroid antienflamatuar (ibuprofen, parasetamol) bir ilaç başlanması yan etkilerin azaltılmasında yararlı olur. Enjeksiyondan 1 saat önce ve gerekirse 4 saat sonra uygulanması önerilir.

**2. Karaciğer fonksiyon bozukluğu:** Genellikle ilk birkaç haftada hafif derecede karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülür. Çoğunlukla asemptomatiktir. Enzimler 3-5 katına yükseldiğinde ilaca bir süre ara verilmesi ya da doz azaltılması önerilir.

**3. Hematolojik yan etkiler:** Lökopeni nötropeni ve lenfopeni varlığında 1-2 hafta gibi kısa aralıklarla izlenmeli, kullandığı diğer ilaçlar gözden geçirilmeli gerekirse doz düşürülüp, geçici ara verilmelidir. Nadiren ısrarlı ağır lökopeni ( $<2,5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ), nötropeni ( $<500 / \text{mm}^3$ ) lenfopeni ( $<500-200 / \text{mm}^3$ ) geliştiğinde ilaç kesilmeli ve kan tablosu izlenmelidir.

**4. Enjeksiyon yeri reaksiyonları:** Yüksek doz ve sık kullanımda daha fazla, im uygulamada daha az olmakla birlikte, enjeksiyon yerinde reaksiyonlar gelişebilmektedir. Bu reaksiyonlar çok ağır ve engellenemez olduğunda (nekroz ya da ağır lipoatrofi gibi) tedavinin değiştirilmesi gerekir. Deri reaksiyonlarından ve enjeksiyon ile ilişkili yan etkilerden sakınmak için, enjeksiyon tekniği konusunda hastanın eğitilmesi, gelişkin tipte enjektörlerin kullanılması, ilacın oda ısısına geldikten sonra enjeksiyonun yapılması, enjeksiyondan 5 dakika önce ve sonra soğuk uygulama, topikal difenhidramin veya etil klorid sprey uygulaması, enjeksiyon yeri rotasyonu önerilir.

**5. Spastisite:** IFN-β'ler spastisiteyi artırabildiğinden, spastisitenin çok belirgin olması/ artması durumunda tedavinin sürdürülmesi sorun olur. Ancak tedaviyi kesmeden önce spastisiteyi arttırdığı bilinen diğer ilaçların da gözden geçirilmesi ve bu arada varsa üriner enfeksiyonun tedavi edilmesi gerekir.

**6. Psikiyatrik sorunlar:** Ağır depresyonda ve intihar riski bulunan hastalarda IFN-β kullanımı önerilmez.

**7. Ağrı;** İnatçı baş ağrıları, kas ve eklem ağrıları IFN-β tedavisi altında iken görülebilir ve yaşam kalitesini bozabilir. Diğer nedenler gözden geçirilmeli, kas ve eklem ağrılarının spastisite veya eşlik eden osteoporoza bağlı olabileceği akılda tutulmalıdır. Gerekirse IFN-β tedavisine ara vererek ilişkisi değerlendirilmelidir.

**8. Diğer yan etkiler:** insomnia, kaşıntı, raş, alopesi, miyalji, artralji, yorgunluk, tiroid fonksiyon bozukluğu, enjeksiyon yerinde nedbe, apse, nekroz; hepatit, terlemede artış. IFN-β tedavisi altında fırsatçı enfeksiyon ve malignite ile ilişki bildirilmemiştir.

## GLATİRAMER ASETAT

MS'te etkinliği kabul edilen 1. basamak tedavi seçeneklerinden birisidir. Dört aminoasitlik sentetik bir polimer olan GA, "myelin basic protein" (MBP) yapısındadır. Hem doğal hem de kazanılmış immünite üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Hergün 20 mg/sc veya haftada 3 kez 40 mg/sc şeklinde uygulanmaktadır.

En sık görülen yan etki enjeksiyon yeri reaksiyonu (eritem), kronik kullanımda lokalize lipoatrofidie. Ani enjeksiyon sonrası reaksiyon (saniyeler dakikalar süren dispne, flushing, palpasyon, göğüs ağrısı, anksiyete), deride

# KONUŞMA METİNLERİ

döküntü de sıkça görülebilir. Anafilaktik rx lar da nadir de olsa bildirilmiştir. Lenfopeni oluşturmaz. Fırsatçı enfeksiyon ve malignite ile ilişkisi bildirilmemiştir. Enjeksiyon ile ilişkili yan etkilerden sakınmak için, enjeksiyon tekniği konusunda hastanın eğitilmesi, gelişkin tipte enjektörlerin kullanılması, ilacın oda ısısına geldikten sonra enjeksiyonun yapılması, enjeksiyondan 5 dakika önce ve sonra soğuk uygulama, topikal difenhidramin veya etil klorid sprey uygulaması, enjeksiyon yeri rotasyonu vb. önerilir. Ani enjeksiyon sonrası reaksiyonlar tedavinin süresinden bağımsız, tekrarlama riski düşük, kendiliğinden geçen durumlardır. Bu konuda hasta bilgilendirilmelidir. Alerjik döküntüler kısa süreli antialerjik tedavi önerilir.

## TERİFLUNOMİD

Leflunomidin aktif metabolitidir. Mitokondriyal bir enzim olan dihidroorotat dehidrogenazı geri dönüştür şekilde inhibe ederek, de novo pirimidin sentezini bozmaktadır. Bu sayede hızlı proliferen olan T ve B lenfositlerinin depleyosyonunu sağlar. Relapsing-remitting MS tedavisinde 1. basamak ajan olarak kullanılmaktadır. 14 mg tb, günde tek doz kullanılır.

Kullanımı sırasında ortaya çıkan yan etkiler, baş ağrısı, bulantı, diyare, artralji, saç dökülmesi, hipertansiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve toksik hepatit, lenfopeni, nötropeni, enfeksiyonlara yatkınlık ve tüberküloz reaktivasyonu periferik nöropatidir.

Saç dökülmesi ve seyrelmesi ise oldukça sıktır (%7-13). Bu durum her ne kadar geçici olsa da bir grup hastada ilacın kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli olabilmektedir. Saç dökülmesinin azaltılmasına yönelik topikal tedavilerin teriflunomide bağlı durumlar üzerindeki etkisi henüz belirsizdir. İlacın plazmadan tam olarak temizlenmesi sekiz ayı alabilmektedir. Bu nedenle gebelik, toksik hepatit, ağır nötropeni, tekrarlayan enfeksiyonlar, tüberküloz reaktivasyonu ve periferik nöropatinin gelişmesi durumunda ilacın kesilmesi ve hızlandırılmış eliminasyon prosedürünün uygulanması önerilmektedir. Bu amaçla Kolestiramin 8 gr günde 3 kez oral 11 gün (intolerans durumunda 4 gr da kullanılabilir) ya da Aktif kömür 50 gr günde iki kez oral 11 gün kullanılabilir.

## DİMETİLFUMARAT

Fumarik asit esterlerinin oral formülasyonudur. Relapsing-remitting MS tedavisinde 1. basamak ajan olarak kullanılmaktadır. Dimetifumarat 120 mg ve 240 mg tb formları vardır. Başlangıç dozu 120 mg tb 2x1, idame dozu 240 mg tb 2x1'dir.

### Yan Etkileri

- **Ateş basması:** Yemek sırasında alınması ve asetil salisilik asit kullanımı ile yan etkide azalma gözlenmektedir. Antihistaminik kullanımının da bu yan etkileri azaltmada etkin olduğu bilinmektedir.
- **Karın ağrısı:** İlk üç ayda sıktır. Birinci aydan sonra giderek azalır. İlaçların yemeklerle birlikte alınması yan etkiyi azaltmaktadır.
- **Lenfopeni:** İlk yılda ortalama lenfosit sayısında %30'a yakın azalma gözlenmektedir. Lenfosit sayısı altı ay süresince 500/mm<sup>3</sup> altında ise geçici ilaç kesilmesi düşünülebilir.
- **Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma:** Birkaç gün-birkaç ay arasında transaminaz yüksekliği (genellikle üç katını geçmez) görülebilir.
- Bulantı ve diyare.

Ciddi enfeksiyon, 6 aydan uzun süren lenfosit sayısı azlığı (500/mm<sup>3</sup> altında)ve 6 aydan uzun süren karaciğer fonksiyon bozukluğu durumunda ilaç kesilmesi gerekir.

## FİNGOLİMOD

Fingolimod lenfositler üzerindeki S1P1 reseptörlerinin modülasyonu yoluyla T-hücrelerinin lenf dokularından ayrılmalarını önleyerek oto-agresif lenfositlerin MSS'ye girmelerini engellemektir. İkinci basamak tedavide kullanılan oral ajandır. Fingolimod 0,5 mg/gün tek doz olarak kullanılır.

### Yan etkiler:



# KONUŞMA METİNLERİ

- **Bradikardi ve AV blok:** İlacı başlamadan önce kardiyak değerlendirme şarttır. İl doz sonrası 1. saatte bradikardi görülmeye başlar, bu yan etki 4-5 saatte maksimuma ulaşır. Bu nedenle hastalara ilk doz hastanede ve en az 6 saatlik gözlem ile verilmelidir. Kalp atım hızı 40/dk altına düşerse tedavi sonlandırılmalıdır.
- **Karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) bozulma:** KCFT tedavinin 1, 3, ve 6. ayında ve sonrasında periyodik olarak izlenmelidir. Artışların çoğu 3-4 ay içinde gözlenir. İlaç kesilince iki ay içinde normale döner. KCFT beş kat üzerinde olduğu doğrulanırsa, fingolimod kesilmelidir ve ancak transaminaz değerleri normale döndüğünde tekrar başlanabilir.
- **Lenfopeni:** Lenfosit sayısı 200/mm<sup>3</sup> altına indiğinde tedavi kesilmelidir. İlaç kesildikten sonra birkaç gün içinde periferik lenfosit sayısı artmaya başlar, birkaç hafta içinde normal düzeylere ulaşılır.
- **Enfeksiyonlara yatkınlık:** Enfeksiyonların sıklaşması, daha ağır seyretmesi ve fırsatçı enfeksiyonların gelişme riski söz konusudur. Dissemine kriptokokozis ve kriptokokal menenjit olguları da bildirilmiştir.
- **Progresif Multifokal Lökensefalopati(PML):** Fingolimod kullanımından sonra progresif multifokal lökensefalopati (PML) olguları bildirilmiştir. Öncesinde immünosüpresif tedavi ya da natalizumab alan olgularda bu risk artmaktadır, ancak tek başına da görülebilir. Lenfosit sayısı 200/ mm<sup>3</sup>'ün altına düşünce ilaç kesilmelidir. Yeni ortaya çıkan semptom ve bulgular titizlikle takip edilmeli, altı aylık MRG takipleri yapılmalıdır.
- **Maküla Ödemi:** Genellikle tedavinin ilk 3-4 ayında gelişmektedir. Tedavi öncesi ve tedaviye başladıktan sonraki 3-4. ayda oftalmolojik bir değerlendirme gerekir. Sıklıkla hafif ve asemptomatiktir, ancak görme keskinliğini bozabilir.
- Lipid profilinde bozulma, bazal hücreli karsinom, hipertansiyon, baş ağrısı, diyare, sırt ağrısı, öksürük diğer olası yan etkilerdir

## KLADRİBİN

Kladribin, adeozin deaminazı inhibe ederek etki eden sentetik bir pürin analogudur. Oral formu MS tedavisinde kullanılmaktadır. Kladribin 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 (0., 1., 12. ve 13. aylarda, Tablo 4).

### Yan Etkileri:

Kladribinin en sık görülen yan etkileri **baş ağrısı, nazofarenjit ve lenfopenidir**. İlaç alan gruplarda üç kanser olgusu izlendi; **melanom, pankreas kanseri ve over kanseri**. Yüksek doz grubunda olan bir hastada da ilaç alımının sonlanmasından dokuz ay sonra koryokarsinoma gelişmiştir. Faz III .çalışmalarda Kladribin gruplarında plaseboya göre daha fazla ciddi **enfeksiyon** görülmüştür. (%2,6'ya karşılık %1,6). Kladribin grubunun %2,3'ünde herpes enfeksiyonu izlenirken plasebo grubunda herpes enfeksiyonu izlenmemiştir. Kladribin grubundaki hastaların %21,6'sında ve plasebo grubundaki hastaların %1,8'inde lenfopeni oluşmuştur.

## NATALİZUMAB

Natalizumab, integrinlerin  $\alpha 4$  alt ünitesine bağlanarak bu adezyon sürecini engeller ve lökositlerin MSS dokusuna geçmesini azaltır. Ortalama yarı ömrü 11 gün olan natalizumab (Tysabri) dört haftada bir kez 300 mg/gün intravenöz yolla uygulanır. İlacın, alerjik reaksiyonların tanı ve tedavisinin yapılabileceği merkezlerde uygulanması önerilmektedir, 100 mL izotonik NaCl içinde seyreltildikten sonra yaklaşık bir saatte verilir. Hasta bu süreçte ve infüzyon bittikten bir saat sonraya kadar hipersensitivite reaksiyonları için takip edilmelidir.

### 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,
- **Enfeksiyonlar:** En önemlisi PML'dir. Nadir olarak pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları, gastroenterit, kriptosporidial diyare, osteomyelit, sinüzit, appendisit ve nadiren kriptokokal menenjit,

# KONUŞMA METİNLERİ

- **Kalıcı nötralizan antikörler (%6):** MS hastalık aktivitesinin devam etmesi ve infüzyonla ilişkili durumlarla bağlantılı bulunmuştur. Tedavi başladıktan 6 ay sonra hastalık aktivitesi ve infüzyon reaksiyonları devam ediyorsa nötralizan antikörlere bakılmalı, eğer pozitif ise 3 ay sonra test tekrarlanmalı ve yine pozitif çıkarsa ilaç kesilmelidir.
- **Diğer yan etkiler:** Baş ağrısı, yorgunluk, artralji, nazofarenjit, depresyon, ekstremitte ağrısı, abdominal rahatsızlık, döküntü, hepatotoksisite, karaciğer enzimlerinde yükselme, lenfositöz, eozinofili.

## OKRELİZUMAB, RİTUKSİMAB, OFATUMUMAB (ANTI- CD20 AJANLAR)

Bu üç molekül de CD20 proteinine bağlanarak hücre yıkımına neden olur. Üç molekülün hücre öldürme mekanizmaları ve hücre yüzeyine bağlanma oranları farklıdır.

**Ritüksimab:** MS tedavisinde resmi endikasyonu yoktur ancak endikasyon dışı başvuru ile MS tedavisi için kullanılmaktadır. En sık uygulama prosedürü; 1. ve 15. günlerde 1000 mg intravenöz ve idame olarak 6 ayda bir 1000 mg şeklindedir. Bundan başka periferik kanda CD19 sayısı %1-2'nin üzerine çıktığında idame dozu uygulayan merkezler de vardır.

**Yan Etkiler :** İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar, enfeksiyonlar; sinüzit, nazofarenjit, üriner sistem enfeksiyonları, plaseboya oranla ciddi enfeksiyon riski daha yüksek (%1; %4,5), PML şimdye kadar bildirilmemiştir (ancak romatoid artrit kullanımında bildirilmiş olgular olmakla beraber bu hastaların öncesinde ya da birlikte immünoşüpresan tedavi aldığı bildirilmiştir).

**Okrelizumab:** 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-β veya teriflunomid veya dimetil fumarat veya glatiramer asetat tedavisine yanıtız olduğunun gösterilmiş olması halinde kullanılabilir. 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 Etkileri: İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar, enfeksiyonlar (nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, herpes enfeksiyonları), neoplazm riski (en sık meme kanseri) saptanmış, PML şimdye kadar bildirilmemiştir.

## ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab lenfositlerin yüzeyinde fazla miktarda, doğal immün sistem hücrelerinin yüzeyinde ise daha az bulunan ve fonksiyonu bilinmeyen CD52 yüzey belirteciye bağlanarak bu hücrelerin yıkımına neden olur. Böylece T ve B hücrelerinin nispeten selektif yıkımını sağlar.

### Yan Etkiler:

- İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar (baş ağrısı, raş, ürtiker, ateş, kaşıntı, insomnia, yorgunluk, miyalji),
- Enfeksiyonlar (herpes zoster enfeksiyonları, nazofarenjit, üriner sistem enfeksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları, influenza, bronşit),
- Otoimmün hastalıklar [otoimmün tiroid hastalıkları, immün trombositopenik purpura, otoimmün glomerulonefropati],
- 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 şimdye kadar bildirilmemiştir. Ancak hematolojik hastalıklardaki kullanımında bildirilmiş olgular olduğundan PML açısından tetikte olunmalıdır.

### KAYNAKLAR:

1. Efendi H, Yandım Kuşçu D (Editörler) MS Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018,
2. Kaufman DI, Trobe JD, Eggenberger ER, Whitaker JN. Practice parameter: the role of corticosteroids in the

# KONUŞMA METİNLERİ

- management of acute monosymptomatic optic neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:2039-44.
3. Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD001331.
  4. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:96-120.
  5. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R; GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013;73:705-13.
  6. Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis:a 15 year follow-up study. *Mult Scler* 2010;16:588-96
  7. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:883-97.
  8. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15.
  9. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-97.
  10. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098-107.
  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. Havrdovaa E, Giovannoni G, Gold R, et al. Effect of delayed-release dimethyl fumarate on no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase III DEFINE and CONFIRM studies. *Eur J Neurol* 2017;24:726-33.
  13. Kappos L, Gold R, Miller DH, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008;372:1463-72.
  14. 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;362:387-40.
  15. Berger T, Elovaara I, Fredrikson S, et al. Alemtuzumab Use in Clinical Practice: Recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. *CNS Drugs* 2017;31:33-50.
  16. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007;69:1391-403.
  17. Clerico M, Artusi CA, Liberto AD, et al. Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management. *Int J Mol Sci* 2017:18.
  18. Coles AJ. Alemtuzumab Treatment of Multiple Sclerosis. *Semin Neurol* 2013;33:66-73.
  19. Deisenhammer F, Auer M, Hegen H. Ocrelizumab in Primary Progressive and Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:1693-4.
  20. Delbue S, Comar M, Ferrante P. Natalizumab treatment of multiple sclerosis: new insights. *Immunotherapy* 2017;9:157-71.
  21. European Medicines Agency. EMA Confirms Recommendations to Minimise Risk of Brain Infection PML with Tysabri. 2016; Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/02/news\\_detail\\_002476.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002476.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).

# KONUŞMA METİNLERİ

## HİPERTİROİDİDE İLAÇLARI NEYE GÖRE SEÇİYORUZ ? NELERE DİKKAT EDELİM?

**SEMRA ÖZTÜRK**

MERSİN ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Hipertiroidi tiroid bezinden artmış hormon sentezinden kaynaklanan tiroid hormon fazlalığıdır.

Anti tiroid ilaçlar propylthiouracil ve metimazoldur. Genellikle ilk tercih metimazoldur. Anti tiroid ilaçlar tiroid hormonlarının sentezini inhibe ederler. Propylthiouracil ayrıca periferde; Tip 1- 5-deiodinazı inhibe ederek T4'ün T3'e dönüşümünü inhibe eder.

Propylthiouracil günlük 3 eşit dozda , metimazol günde tek doz kullanılır.

Metimazolun üstünlükleri :

- Ötiroidiyi sağlamada daha etkili olması,
- Günde tek doz kullanım nedeniyle daha iyi hasta uyumu
- Daha az yan etki

Propylthiouracilin tercih edildiği öncelikli durumlar :

- Gebelik ilk trimester ( "Metimazol embriyopati"; aplazia kutis, koanal ve özefagus atrezi nedeniyle )
- Hayatı tehdit eden tirotoksikoz veya tiroid fırtınası olan hastaların ilk tedavisi
- Laktasyon dönemi

### Graves Hastalığı

Anti tiroid ilaçlar, cerrahi ve radyoaktif iyot olmak üzere 3 tedavi seçeneği vardır. Tedavi seçimi hastaya göre bireysel olmakla beraber esas tedavi uzun süreli anti tiroid ilaç kullanmaktır.

*Metimazol Başlangıç dozu:* sT4 normalin üst sınırının 1-1,5 katı ise 5-10 mg ,  
1,5-2 katı ise 10-20 mg ,  
2-3 katı ise 30-40 mg önerilmektedir. Metimazol 10-40 mg/gün, PTU 150-300 mg/gün ortalama dozlarda kullanılır. Nadiren yüksek dozlara çıkılması gerekebilir. Dozun idamesinde hastanın klinik özellikleri önemlidir. Başlangıçta 3-6 haftada bir kontrol edilerek doz ayarı yapılır, etkin en ufak doz bulunduktan sonra 1,5-2 ayda bir takip edilir.

Graves hastalığında bu ilaçlar hasta ötiroid olduktan sonra uzun süreli (12-24 ay) kullanılmalıdır. Oftalmopatisi olanlar, genç hastalar , yaşlı hastalar veya ablatif tedaviyi kabul etmeyenlerde tedavi süresi uzatılabilir. Graves hastalığında tirotropin reseptör antikorları negatifleşene kadar kullanılmalıdır.

Kombine tiyonamidler ve L-tiroksin (tedaviyi bloke et ve değiştir) önerilmemektedir, çünkü daha yüksek dozlarda tiyonamidler gerektirdiğinden daha yüksek oranda yan etkilere neden olur.

Böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmez. Dikkatli kullanım gerekir.

Hepatik yetmezlikte doz ayarı yoktur. Dikkatli kullanım önerisi vardır.

Geriatrik popülasyonda erişkin dozlar önerilmekle beraber dikkatli kullanım önerisi vardır.

Tiroid krizinde Amerikan Tiroid Derneği, 500 ila 1.000 mg'lık bir yükleme dozunu ve ardından her 4 saatte bir 250 mg'lık bir yükleme dozunu önermektedir. TEMD ise 200-400 mg, 6-8 saatte bir PO önermektedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## Anti Tiroid İlaçların Yan Etkileri

Anti tiroid ilaç tedavisine başlanmadan önce hastada bazal hemogram, transaminazlar, bilirubinler bakılmalıdır. Bazal absolü nötrofil sayısı < 1000 /mm<sup>3</sup> ise ve transaminazlar normalin üst sınırının beş katını aşmışsa anti tiroid tedavi başlanmamalıdır.

### Minör Yan Etkiler:

Her iki ilaç ile de hastaların yüzde 13 kadarında ciddi olmayan kaşıntı, döküntü, ürtiker, artralji, artrit, ateş, anormal tat duyusu, mide bulantısı veya kusmaya neden olabilir. Bu durumda ilaç kesilmez tedaviye devam edilir.

### Ciddi Yan Etkiler:

1. Hematolojik:Agranülositoz, aplastik anemi, granülositopeni, kanama, hipoprotrombinemi, splenomegali, trombositopeni.
  - Agranülozitoz: % 0.1-0.5 oranında nadir ciddi yan etkilerdendir. Genelde ilk üç ayda görülür. Düşük dozlarda metimazol ile karşılaştırıldığında, PTU'nun (herhangi bir doz) agranülositoza neden olma olasılığı daha yüksek görünmektedir. Önce ilaç kesilir, çapraz reaksiyon riski nedeniyle birbirinin yerine kullanılmazlar. Agranülositozdan iyileşme genellikle birkaç gün sürer ancak uzayabilir ve ciddi enfeksiyonlardan morbidite ve ölüm meydana gelebilir. Tedavide G-CSF kullanımı tartışmalıdır, glukokortikoidler etkisizdir.

İlaç kullanırken yüksek ateş ve boğaz ağrısı olması durumunda hastalara ilacı kesip hekime başvurması anlatılmalıdır.

- Aplastik anemi , trombositopeni ve lökopeni de oluşabilir. Miyelosupresyona neden olduğu bilinen diğer ilaçları (özellikle agranülositoz) alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Hipoprotrombinemi ve kanamaya neden olabilir. Özellikle cerrahi işlemlerden önce ve antikoagülan kullananlarda izlem önerilir.

### 2. Hepatotoksisite:

PTU fulminan hepatik nekroza neden olabilir. Hepatotoksisite kendine özgüdür (Chalasanı 2014). Metimazol kolestatik disfonksiyona neden olur.

Genelde ilk 90 günde ortaya çıkar ve dozla ilişkili değildir. PTU veya metimazol kullanan ve sarılık, koyu renkli idrar, açık renkli dışkı, karın ağrısı, anoreksi, bulantı veya diğer karaciğer fonksiyon bozukluğu kanıtları gelişen hastalara ilacı derhal kesmeleri ve karaciğer fonksiyonunun (transaminazlar, bilirubin) değerlendirilmesi için hekime başvurmaları söylenmelidir. Transaminazlar normalin üst sınırının üç katına ulaşırsa ve bir hafta sonra tekrar testinde düzelme olmazsa PTU kullanılmamalıdır. Tedavinin kesilmesinden sonra karaciğer fonksiyon testleri normale dönene kadar haftalık olarak izlenmelidir.

ANCA-pozitif vaskülit : PTU kullanımı ile ilişkilidir. İlaç kesilir. Glukokortikoid tedavi ve gerekirse immunsupresif tedavi verilir.

Akut pankreatit: 2019'da Avrupa İlaç Ajansı (FDA değil) altı vaka raporuna dayanarak metimazol tedavisiyle ilgili potansiyel advers reaksiyonlara pankreatiti eklemiştir.

Aplastik anemi, trombositopeni ve lökopeni de oluşabilir. Miyelosupresyona neden olduğu bilinen diğer ilaçları (özellikle agranülositoz) alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Eksfoliyatif dermatit , açıklanamayan ateş, interstisyel pnömoni varlığında ilaç kesilmelidir.

### Gebelikte Hipertiroidi Tedavisi

Metimazolün teratojenite riski ("Metimazol embriyopati"; aplazia kutis, koanal ve özefagus atrezi) nedeni ile PTU, özellikle ilk trimesterde tercih edilen anti tiroid ilaçtır.

# KONUŞMA METİNLERİ

PTU, 100-200 mg/gün dozunda başlanması uygundur. sT4 düzeyi normalin 1/3 üst kısmında veya normalin hafif üstünde olacak şekilde tedavi dozu ayarlanmalıdır. Serum sT4 düzeyi tüm gebelik boyunca 4-6 haftalık izlemlerle kontrol edilmelidir. Serum TSH düzeyinin uzun süreli baskılı kalabileceği bilindiği için, takip için TSH'ye güvenilmemelidir. Tiroid hormonları ile birlikte AST, ALT ve hemogram takibi önerilir.

Propiltiourasil plasentayı geçer. Hamilelik sırasında propiltiourasil kullanımı ile ilişkili advers olaylar, anne ve fetüste karaciğer hasarını ve fetüs/ yenidoğanda hipotiroidizmi içerir. Erkek fetüste yüz ve boyun kistleri ve idrar yolu anormallikleri de bildirilmiştir. Emzirme döneminde en düşük etkili doz kullanılmalıdır; Emziren hastalarda propiltiourasil  $\leq 450$  mg/gün maternal dozları tavsiye edilir. Propiltiourasil dozunu emzirmeden sonra almak, bir sonraki beslenmeden önce 3 ila 4 saatlik bir aralık sağlayarak potansiyel bebek maruziyetini azaltmaya yardımcı olabilir.

## Yaşlı Hastada Hipertiroidi

Yaşlı hastalarda da en sık hipertiroidi nedeni Graves hastalığı ve TMNG'dir. Yaşlılarda hipertiroidizmin hiperadrenajik ve hipermetabolik etkilerine daha az rastlanır. Aksine böyle hastalar, başlıca AF ve kalp yetersizliği gibi kalp hastalığı bulguları ve açıklanamayan kilo kaybı ile başvurabilir.

Yaşlı hastada hipertiroidi tanısı düşük TSH, yüksek sT4 ve/veya yüksek sT3 ile konur. Tanıyı değerlendirirken TSH düşüklüğü yaratan ilaç (özellikle iyotlu ilaçlar) ve tiroid dışı hastalık olasılığı akılda tutulmalıdır. Hastaların hızlı bir şekilde tercihen metimazol ile ötiroid hâle gelmeleri sağlanmalıdır. Toksik adenom için ötiroidizm sonrası RAI ve seçilmiş hastalarda cerrahi ile kesin tedavi düşünülmelidir. Kesin tedaviyi istemeyen ve genel durumu buna izin vermeyen hastalarda uzun süreli düşük metimazol verilebilir.

## Amiodarona Bağlı Tirotoksikoz

Amiodaron tedavisinin başında başlangıcında, ilk 3 ayda ve daha sonra 3-6 ayda bir TFT takibi yapılır. İki farklı klinik tablo gösterir: iyot hipertiroidisine (Jod Basedow) benzer bir klinik şekil olan Tip I ve sessiz tiroidit benzeri destrüktif tirotoksikoz olan Tip II. Her iki tipte de sT4 ve sT3 yüksek (T4 ön planda, T3/T4 oranı azalmış), TSH baskılıdır.

Kardiyolog izin verirse amiodaron kesilmelidir. Tip I 'de metimazol ve Tip II'de kortikosteroid verilmelidir. Amiodaronun kesilemediği veya yeniden başlama ihtiyacı olan hastalarda ablatif tedavi imkânı araştırılmalıdır.

## Tiroid Krizi Tedavisi

Hipertiroidi krizinden şüphe edildiğinde tedaviye ivedilikle, mümkünse YB koşullarında başlanmalıdır.

Hipertiroidi krizi veya kriz tehdidi taşıyan hastalarda destek tedavisi olarak yeterli sıvı, KS, sedatif verilmeli, varsa altta yatan hastalık tedavi edilmelidir.

Yüksek doz anti tiroid ilaç (PTU 200-400 mg, 6-8 saatte bir PO, MMI 20-25 mg, 6 saatte bir PO).

Anti tiroid ilaç verilmesinden en az 1 saat sonra satüre potasyum iyodür, 3-5 damla, 6 saatte bir PO veya Lugol solusyonu 4-8 damla,

6-8 saatte bir PO ve  $\beta$ -bloker tedavi verilmelidir. Selektif olmayan  $\beta$ -bloker (propranolol) tercih edilmelidir.

## Toksik Multinodüler Guatr ve Toksik Adenom

Her iki durumda hipertiroidi tedavisi kalıcı (ablatif) tedavi olmalıdır. Kalıcı tedavi öncesi ötiroidi sağlanana kadar anti tiroid ilaç verilmelidir. Genç, asemptomatik, hafif hipertiroidisi olan vakalar anti tiroid ilaç verilmeden RAI tedavisi alabilirler.

Genç ve sağlıklı erişkin, MNG, evre II-III guatrlarda ve intratorasik uzanımda ve/veya kanser ekarte edilemiyorsa ve tirotoksik durumun hızlı düzeltilmesi gereken hastalarda cerrahi tedavi daha uygundur. Hasta operasyon öncesi ötiroid hâle getirilmelidir.

Yaşlı, cerrahi tedavi için riskli olan, ciddi komorbiditesi olan, boyun bölgesine daha önce cerrahi geçirmiş, küçük

# KONUŞMA METİNLERİ

guatrlı, RAI tedavisinin yeterli olacağı, cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalarda RAI kullanılabilir. RAI sonrasında hipertiroidide artış olabileceğinden özellikle yaşlı ve yüksek riskli olan hastalarda  $\beta$ -blokaj yapılması gerekmektedir. Bu hastalarda ayrıca tedavi öncesinde anti tiroid ilaç verilmelidir. RAI tedavisinden 3-7 gün sonra anti tiroid ilaçlara tekrar başlanmalıdır. RAI tedavisinden 6-8 hafta sonra tiroid fonksiyon testleri (TFT) değerlendirilmelidir. Daha sonra, hasta ötiroid olmamış ise ilk 6 ayda 6-8 haftalık aralıklarla takibe devam edilmelidir. RAI alan tüm hastalarda uzun vadede de hipotiroidi riski almayanlara göre artmıştır ve ömür boyu TFT takibi yapılmalıdır. Hasta hipotiroid olursa LT4 replasmanı başlanmalıdır.

İleri yaşta ablatif tedaviyi kabul etmeyen veya kardiyolojik sorunu bulunan hastalarda, en düşük dozlarda metimazol ile tedaviye devam edilmelidir. 3-4 ayda bir TFT bakılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:663-686
2. Nayak B, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:617-656.
3. [Thomas D, Moisisidis A, Tsiakalos A, et al. Antithyroid drug-induced aplastic anemia. \*Thyroid\* 2008; 18:1043.](#)
4. Davies TF, Larsen R. Thyrotoxicosis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders, Philadelphia, 2008;333-337. 6. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:735-751.
5. Bahn SR, Burch BH, Cooper SD, Garber RJ, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall R, Montori Mv, Rivkees AS, Ross JA, Stan MN. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists *Thyroid* 2011;21:593-646.
6. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E49.
7. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4776.
8. Wang MT, Lee WJ, Huang TY, et al. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78:619.
9. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26:1343-1421.
10. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001;22:240-254. 8. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet* 2016;388:906-918.
11. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid Drug Side Effects in the Population and in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1606.
12. Suzuki N, Noh JY, Hiruma M, et al. Analysis of Antithyroid Drug-Induced Severe Liver Injury in 18,558 Newly Diagnosed Patients with Graves' Disease in Japan. *Thyroid* 2019; 29:1390.
13. Brix TH, Lund LC, Henriksen DP, et al. Methimazole and risk of acute pancreatitis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8:187.
14. TEMD Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020

# KONUŞMA METİNLERİ

## AĞRIDA KOLLAJEN VE BENZERİ ÜRÜNLER

**SERDAR CEYLAN**

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

Kollajen, Yunancada yapıştırıcı anlamına gelen “kolla” kelimesinden köken almaktadır. Bağ dokuda yer alan kollajenler vücutta en çok bulunan proteinlerdir. Proteinlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadırlar. Son yayınlara göre 28 tipi vardır. Sarmal, lifli, uzun zincirli fibriler yapıda olanların yanı sıra ağsı yapıda olan tipleri de vardır. Tiplerine göre vücutta buldukları yerleri değiştirmektedir. Fibriler yapıdaki kollajenler olan tip 1 kollajen tendon, kemik, deri, ligamentler, kornea; tip 2 kollajen kıkırdak, intervertebral disk, vitroz hümor; tip 3 kollajen damar, deri yapısında bulunurken ağdan oluşan tabakaya sahip tip 4 kollajen ise bazal membranların yapısında bulunmaktadır.

Yaşın artması, sigara kullanımı, aşırı ultraviyole ışına maruz kalma, aşırı karbonhidrat tüketimi gibi durumların etkilemesi sonucunda kollajen üretiminde azalma, yapısında hasar oluşması, yenilenmesinde azalma gibi sorunlar ortaya çıkmaktadır. Kollajen metabolizmasında meydana gelen bu olumsuz değişiklikler sonucunda deride yaşlanma, eklem hastalıkları, göz hastalıkları, saç dökülmesi... gibi sağlık sorunlarıyla karşı karşıya kalınmaktadır.

Eklem hastalıklarının en sık semptomlarından biri ağrıdır. Ağrı; hayat kalitesini etkileyen, uyku düzenini bozan, sedanter yaşamı tetikleyen önemli bir sağlık sorunudur. Eklem yapısında da bol miktarda kollajen bulunmaktadır. Diz eklem kıkırdağında tip 2, 9 ve 11 kollajen bulunurken menisküslerde tip 1, 2 ve 3 kollajen bulunmaktadır. Kollajenini eklem yapılarında bolca bulunması, metabolizma bozukluklarında eklem hastalıklarının ortaya çıkması gibi nedenlerle kollajenin eklem hastalıklarına bağlı ağrılarda kullanılabileceği fikri ortaya çıkmıştır.

Piyasadaki kollajen içeren ilaçlar birkaç kollajen tipini bir arada bulundurmanın yanı sıra birçok başka destek ürünü de içermektedirler. Tip 1, 2 ve 3 içeren ürünler bulunmaktayken yalnız tip 2 kollajen içeren preparatlar da bulunmaktadır. Destek ürün olarak vitamin C, metilsülfonilmetan, kondroitin sülfat, glukozamin sülfat, hyaluronik asit, akgünlük ekstresi, çinko, vitamin K, vitamin D, koenzim Q10, biotin içerebilmektedirler.

Kollajen ürünleri domuz, sığır, deniz ürünleri, tavuk göğsü gibi kaynaklardan elde edilmektedir. Domuz ve sığırdan yapılan üretimlerde enfeksiyon riski (domuz gribi, deli dana hastalığı gibi) bulunmaktadır. Bu nedenle tavuk sternumu ve deniz ürünleri kollajen üretiminin başlıca yapıldığı yerler olarak karşımıza çıkmaktadır. Kollajen ürünleri hidrolize ve denature olmayan olarak kategorize edilmektedir. Moleküler ağırlığı çok daha az olan hidrolize kollajen denature olmayan kollajene göre çeşitli avantajlara sahiptir. Bu avantajlar suda çözünür olması, film oluşturmaması, kolayca polimer oluşturabilmesi, yüksek törapatik etki, maliyet etkinlik, ekstrasyon prosedürünün daha kolay olması, daha iyi biyoyararlanım, kokusuz ve renksiz olması, daha az allerjen olmasıdır.

Kollajen ürünlerinin kullanımının güvenli olduğu çeşitli çalışmalar sonucunda gösterilmiştir. Bunlardan biri Bruyere ve ark. tarafından yapılmıştır. Elli yaş üstü 200 katılımcıya 12 gr/gün hidrolize kollajen ve plasebo ürünler 6 ay boyunca verilerek sonuçlar karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda da kollajen desteğinin güvenli olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Osteoartrit eklem dejenerasyonuna bağlı olarak oluşan, ağrı ile seyreden, yaşın artması ile birlikte görülme sıklığı artan bir eklem hastalığıdır. Daha önce de belirtildiği üzere eklem yapısında yoğun kollajen bulunması nedeni ile kollajen desteği ile eklem sağlığının olumlu etkileneceği düşünülmüştür. Hayvan deneylerinde oral olarak alınan kollajen hidrolizatın yaklaşık %90'ı emildikten sonra yaklaşık olara 6. saatte kanda zirve konsantrasyona ulaşmaktadır. On ikinci saat sonunda alınan kollajenin büyük bir miktarı kıkırdak dokuya ulaşmaktadır. Yaklaşık olarak 11. günde kondrositlerde kollajen sentezi yüksek seviyelere ulaşmaktadır. Sugihara ve ark. tarafından beş katılımcı ile yapılan, 8 gr hidrolize kollajen tüketimi sonrasında 0.5, 1, 2, ve 4 saat sonra kan örneklerinin alınarak peptid yapılarının incelendiği çalışmada ilgili peptid yapıların düzeyinin arttığı ve bu durumun kıkırdak yapısının korunmasına



# KONUŞMA METİNLERİ

yardımcı olacağı öne sürülmüştür.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde kollajen ürünleri ile desteğin osteoartrit semptomlarına olumlu etki gösterdiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmaya çalışılsa da aksini iddia eden veriler de mevcuttur. Krug ve ark., Götz ve ark., Flechsenhar ve ark., Adam ve ark. tarafından yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda kollajen desteğinin ağrıyı azalttığı gösterilirken Zuckley ve ark., Moskowitz ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda ise ağrıda anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür. Liu ve ark. tarafından yapılan meta-analizde kısa veya orta süreli tip 2 kollajen ve hidrolize kollajen kullanımının ağrıyı anlamlı şekilde azalttığı görülmektedirken uzun süreli kullanımla ilgili hidrolize kollajenin ağrı üzerindeki olumlu etkilerinin ortadan kalktığı saptanmıştır. Tip 2 kollajenin uzun süreli kullanımı ile ilgili yeterli veri olmadığından analizinin yapılamadığı görülmüştür. Beş çalışmanın (dört çalışma hidrolize kollajen ile, bir çalışma denature olmayan kollajen ile) dahil edildiği bir başka meta-analizde ağrı, eklem sertliği ve fonksiyonel kısıtlılık değerlendirilmiştir. Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC) ve Vizüel Analog Skala (VAS) kullanılarak yapılan bu değerlendirmeler sonucunda ağrıda WOMAC'a göre anlamlı fark bulunmazken VAS'a göre ise ağrıda azalma görülmüştür.

Kollajen ürünlerinin osteoartritte görülen ağrıda faydalı olduğunu gösteren verilere rağmen rutin kullanımını önerilecek kadar kuvvetli değildir. Güncel kılavuzlar osteoartrit tedavisinde kollajen ürünü kullanımını önermemektedir.

Spora bağlı eklem ağrılarında kollajen desteğinin etkilerini inceleyen iki çalışma bulunmaktadır. Bunlardan ilki Flenchsenhar ve ark. tarafından 100 atlet ile yapılan, kontrol grubunun bulunmadığı, egzersiz ilişkili eklem ağrısına 12 hafta boyunca 10 gr/gün hidrolize kollajen desteğinin etkisinin incelendiği çalışmadır. Bu çalışma sonucunda katılımcıların %78'inde semptomlarda iyileşme görülmüştür. İkinci çalışma ise Clark ve ark. tarafından 147 atlet ile yapılan, plasebo grubunun olduğu, egzersiz ilişkili eklem ağrısına 24 hafta boyunca 10 gr/gün hidrolize kollajen desteğinin etkisinin incelendiği randomize kontrollü çalışmadır. İstirahatte, yürürken, ayaktayken, ağırlık taşıırken eklem ağrısını anlamlı şekilde azalttığı görülmüştür.

Kollajenin eklem inflamasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. Oral alınan kollajen ürünü bağırsaklardan emilirken bir miktarı da mukoza ilişkili lenfoid doku ve Peyer plakları ile etkileşerek regülatuar T hücrelerinin aktivasyonuna neden olmaktadır. Regülatuar T hücrelerinin aktivasyonu ile çeşitli antiinflamatuvar yolaklar da aktive olmaktadır. IL-10 artarak IL-17'yi baskılamaktadır. IL-2'nin azalması ile birlikte yardımcı T2 ve T17 hücrelerin farklılaşması engellenmektedir. IL-4 ve TGF $\beta$  aktivasyonu da antiinflamasyona katkıda bulunmaktadır. Ayrıca peyer plaklarında tanınan ekzojen kollajen antijenlerinin inflamasyonu azaltması kıkırdakta bulunan endojen tip 2 kollajenin antijen olarak tanınmasının önlemektedir.

Kollajenin antiinflamatuvar etkileri göz önünde bulundurularak romatoid artrit tanılı hastalarda fayda sağlayabileceği düşünülerek çalışmaları dizayn edilmiştir. Barnett ve ark. tarafından yapılan randomize, kontrollü çalışmada değişen dozlardaki tip 2 kollajen ve plasebo verilen romatoid artrit hastaları karşılaştırılmıştır. Hastalarda başlangıçta tip 2 kollajene karşı antikör olması kollajen desteğine yanıt verme oranını arttırdığı görülmektedir. 20 mcg/gün tip 2 kollajen desteğinin plaseboya göre sadece Paulus kriterlerinde fark yarattığı; Amerikan Romatoloji Derneği ve şiş-hassas eklem sayısında %30 azalma kriterlerinde azalma olmadığı görülmüştür. Daha yüksek dozlarda hiçbir kategoride fark bulunamamıştır. Woo tarafından yapılan derleme çalışmada da ise romatoid artrit kollajen ürünü kullanımının çelişkili olduğu belirtilmektedir.

## KAYNAKLAR:

1. Ricard-Blum S. The collagen family. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011;3(1):a004978.
2. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K. Molecular Biology of The Cell. Garland Science; New York, NY, USA: 2002.
3. Bielajew, B.J., Hu, J.C. & Athanasiou, K.A. Collagen: quantification, biomechanics and role of minor subtypes in cartilage. Nat Rev Mater 2020; 5, 730–747.
4. León-López A, Morales-Peñalosa A, Martínez-Juárez VM, Vargas-Torres A, Zeugolis DI, Aguirre-Álvarez G.

# KONUŞMA METİNLERİ

Hydrolyzed Collagen-Sources and Applications. *Molecules*. 2019;24(22).

5. Oesser S, Adam M, Babel W, Seifert J. Oral administration of (14)C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). *J Nutr* 1999;129:1891-5.
6. Oesser S, Seifert J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Res* 2003;311:393-9.
7. Bello AE, Oesser S. Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(11):2221-2232.
8. Porfirio E, Fanaro GB. Collagen supplementation as a complementary therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: a systematic review. *Rev. bras. geriatr. gerontol*. 2016; 19 (1).
9. Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(3):167-175.
10. García-Coronado JM, Martínez-Olvera L, Elizondo-Omaña RE, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop*. 2019;43(3):531-538.
11. K. Flechsenhar, D. Alf. Results of a Postmarketing Surveillance Study of Collagen Hydrolysate CH-Alpha®. 2005.
12. Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar KR, et al. 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(5):1485-1496.
13. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, Kothari SC, Downs BW, Fafard RD, et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *International journal of clinical pharmacology research*. 2002;22(3-4):101-10.
14. Barnett ML, Kremer JM, St Clair EW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with oral type II collagen. Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial [published correction appears in *Arthritis Rheum* 1998 May;41(5):938]. *Arthritis Rheum*. 1998;41(2):290-297.
15. Woo T, Lau L, Cheng N, Chan P, Tan K and Gardner A. Efficacy of Oral Collagen in Joint Pain - Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *J Arthritis* 2017; 6:2.

## HELICOBACTER PYLORİ TEDAVİSİNDE FİTOTERAPİ DESTEKLERİ

**SERDAR ÖZGÜÇ**

GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP, GAPS DANIŞMANI

Peptik ülser günümüzde milyonlarca insanı etkileyen bir hastalıktır. Peptik ülser etiolojisinde önemi rol oynayan H. pylori, midede mukus tabakası içinde ve gastrik epitel tabakasının yüzeyine tutunmuş şekilde bulunur. H.pylori enfeksiyonu özellikle kronik aktif gastrit, peptik ülser hastalığı ve mide kanseri dahil, çok sayıda hastalık ile ilişkilendirilmektedir.<sup>1</sup>

H.pylori, salgıladığı üreaz enzimi ile üreyi amonyağa dönüştürerek yarattığı amonyum bulutu ile kendini mide asitinden korumaktadır. H. pylori salgıladığı enzimlerle mide mukus tabakasını bozduğu gibi açığa çıkardığı proinflatuvar faktörlerle de mukozal inflamasyona yol açabilmektedir. Böylece mukozayı zararlı ajanlara [Asit, pepsin, non-steroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlar] duyarlı hale getirmektedir.

H.pylori enfeksiyonunun antimikrobiyal ajanlarla başarılı tedavisi, H.pylori ile ilişkili hastalıkların gerilemesine yol açabilir.<sup>1</sup> Ancak H.pylori'ye karşı antibiyotik direnci artmakta ve bu yüzden yeni etkili ajanlar bulma gereksinimi ortaya çıkmaktadır.<sup>1</sup> Tedavide kullanılan ilaçların yanı sıra bitkisel bir çok tedavinin etkinliği klinik çalışmalar ile gösterilmiştir. Bitkisel orijinli ekstraktların H.pylori eradikasyonu etki mekanizmasının H.pylori'nin üreaz enzimini inhibe ederek, H.pylori'nin hücre membranını bozarak ve de konakçının immun sistemini uyararak, etki ettiği düşünülmektedir.<sup>2</sup>

H.Pylori eradikasyonunda sıkça kullanılan fitoteropatikler çörek otu, meyan kökü, sarımsak, kızılcık, hatmi kökü ve yaprağı, ebegümeci, kaygan karaağaç kabuğu, kara mürver. Ayrıca vitamin E ve C ve selenyum ile ilgili yapılmış çalışmalar bulunmaktadır.

**Çörek otu tohumu<sup>1</sup> (Nigella sativa):** Yaygın olarak kullanılan bir bitki olan Nigella sativa tohumu (NS), anti-helikobakter aktiviteye sahiptir. Gerçekleştirilen bir çalışmada ülserli olmayan dispeptik hastalarda H. pylori enfeksiyonunun eradikasyonunda NS'nin etkinliğini değerlendirilmiştir.

Çalışma, 2007-2008 yılları arasında Suudi Arabistan, Al-Khobar Üniversitesi Kral Fahd Hastanesine başvuran, dispeptik semptomları olan ve histopatoloji ve üreaz testi ile H. pylori enfeksiyonu için pozitif bulunan 88 yetişkin hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastalar rastgele dört gruba ayrılmıştır:

1. Gruba klaritromisin, amoksisilin, omeprazol içeren üçlü terapi (TT),
2. Gruba 1 g NS + 40 mg omeprazol (OM)
3. Gruba 2 g NS + OM
4. Gruba 3 g NS + OM, verilmiştir.

Tedavi bitiminden dört hafta sonra negatif H. pylori dışkı antijen testi eradikasyon olarak kabul edilmiştir. H. pylori eradikasyonu, sırasıyla TT, 1 g NS, 2 g NS ve 3 g NS ile % 82.6, 47.6, 66.7 ve 47.8 olarak saptanmıştır. 2 g NS ve TT ile eradikasyon oranları istatistiksel olarak birbirinden farklı olmasa da, diğer dozlarla H. pylori eradikasyonu TT'ye göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Dispepsi semptomları tüm gruplarda benzer ölçüde iyileşmiştir. N. sativa tohumları, üçlü tedaviye benzer bir klinik olarak yararlı anti-Helicobakter pylori aktivitesine sahiptir. N. sativa'yı antibiyotiklerle birleştiren başka klinik çalışmalar önerilmektedir.

**Meyan Kökü<sup>3</sup> (Glycyrrhiza glabra):** Bir randomize kontrollü klinik çalışmada, peptik ülser hastalığı (PUD) veya ülser dışı dispepsi (NUD) olan dispepsi hastalarında meyan kökü etkisi, klaritromisin bazlı standart üçlü rejime kıyasla değerlendirilmiştir.

# KONUŞMA METİNLERİ

Çalışmaya hızlı üreaz testi pozitif olan 120 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, 2 hafta klaritromisin bazlı üçlü rejim alan kontrol grubu ve 2 hafta klaritromisin bazlı rejime ek olarak meyan kökü alan çalışma grubu olarak iki farklı gruba ayrılmıştır. H. pylori eradikasyonu tedaviden altı hafta sonra değerlendirilmiş, veriler SPSS 16 yazılımı ile ki-kare ve t-testi ile analiz edilmiştir.

Ortalama yaş ve standart sapma, çalışma ve kontrol grupları için istatistiksel olarak benzerlikler bulunmuştur. PUD her iki grubun % 30'unda saptanmıştır. Tedavi yanıtı, çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla % 83.3 ve % 62.5 olarak gözlenmiş, bu fark istatistiksel olarak çok önemli olarak bulunmuştur. Sonuç olarak üçlü klaritromisin bazlı rejime meyan kökü eklenmesinin, özellikle peptik ülser hastalığı varlığında H. pylori eradikasyonunu arttırdığı yapılan çalışmada saptanmıştır.

## **Vit.C,E, Selenyum ve Sarımsak<sup>4</sup>:**

Kör randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, mide kanserinin önlenmesinde H. pylori tedavisinde, vitamin takviyesi ve sarımsak takviyesinin etkileri değerlendirilmiştir.

Mide kanseri için yüksek riskli bir bölgenin 3365 sakini, H. pylori'ye karşı antikolar için seropozitif rastgele olarak H. pylori tedavisine, vitamin takviyesine, sarımsak takviyesine veya plasebolarına ayrılmıştır. İki hafta boyunca amoksisilin ve omeprazol ile H. pylori tedavisi; 7.3 yıl (1995-2003) için vitamin (C, E ve selenyum) ve sarımsak (ekstre ve yağ) takviyesi uygulanmıştır.

Birincil sonuçlar, planlanan gastroskopiler ve 2017 yılına kadar aktif klinik takip yoluyla belirlenen kümülatif mide kanseri insidansı ve ölüm belgeleri ve hastane kayıtlarından tespit edilen mide kanserine bağlı ölümlerdir.

İkincil sonuçlar, kanserler veya kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere diğer nedene özgü ölümlerle ilişkilidir.

1995-2017 yılları arasında 151 mide kanseri vakası ve 94 mide kanserinden ölüm vakası tespit edilmiştir. H. pylori tedavisinin mide kanseri insidansı üzerindeki koruyucu etkisi, müdahaleden 22 yıl sonra devam etmiştir.

İnsidansın, vitamin takviyesi ile önemli ölçüde azaldığı, ancak sarımsak takviyesi ile azalmadığı saptanmıştır. Her üç müdahale de mide kanseri mortalitesinde önemli düşüşler gözlenmiştir: H. pylori tedavisinin hem mide kanseri insidansı hem de mortalite üzerindeki etkileri ve vitamin desteğinin mide kanseri mortalitesi üzerindeki etkileri erken ortaya çıkmış, ancak vitamin takviyesinin mide kanseri insidansı ve sarımsak takviyesi üzerindeki etkileri ancak daha sonra ortaya çıkmıştır.

Müdahaleler ile diğer kanserler veya kardiyovasküler hastalıklar arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunmamıştır.

İki hafta boyunca H. pylori tedavisi ve yedi yıl boyunca vitamin veya sarımsak takviyesi, 22 yıldan fazla bir süredir mide kanserine bağlı ölüm riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir.

3.365 katılımcının 14.7 yıl takip sonuçları ayrı bir çalışma ile değerlendirilmiştir.<sup>4</sup>

H. pylori tedavisi alan deneklerin %3'üne ve plasebo alanların % 4.6'sına mide kanseri teşhisi konulmuştur.

H. pylori tedavisi alan grubun %1.5'inde ve plasebo grubunun %2.1'inde mide kanserine bağlı ölümler meydana gelmiştir.

Sarımsak ve vitamin takviyeleri, mide kanseri insidansında ve ölüm oranında istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalmalarla ilişkilendirilmiştir.

Vitamin takviyesi, ikincil sonlanım noktaları olan mide ve özefagus kanseri kombine ölümlerinde istatistiksel olarak önemli ölçüde daha az ölümle ilişkilendirilmiştir.<sup>5</sup>

# KONUŞMA METİNLERİ

## Uzun dönem sarımsak ve mikro-besin takviyesi<sup>6</sup>

Bir diğer çalışmada, sarımsak ve mikro besinlerle 7.3 yıllık bir takviyenin, ayrıca amoksisilin (günde iki kez 1 g) ve omeprazol (günde iki kez 20 mg) ile anti-Helicobacter pylori tedavisinin serum folat, vitamin B-12, homosistein ve glutatyon konsantrasyonları üzerindeki etkileri kırsal bir Çin popülasyonunda değerlendirilmiştir.

3411 denekte prekanseröz mide lezyonlarının gelişimini geciktirmek için 3 tedavinin başarısını karşılaştırmak amacıyla randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faktöriyel bir çalışma yürütülmüştür.

Tedaviler şunlardır:

1. Amoksisilin ve omeprazol ile anti-H pylori tedavisi;
2. Eskitilmiş sarımsak ve buharla damıtılmış sarımsak yağı ile 7.3 yıllık takviyesi;
3. C vitamini, E vitamini ve selenyum ile 7.3 yıllık takviye.

3 tedavinin tamamı da H. pylori enfeksiyonu için seropozitif deneklere 2<sup>3</sup>faktöriyel tasarımda verilmiştir; diğer deneklere 2<sup>2</sup> faktöriyel tasarımda sadece sarımsak takviyesi ve vitamin ve selenyum takviyesi verilmiştir.

- 34 denek, 12 tedavi katmanının her birinden rastgele seçilmiştir. Sera, folat, vitamin B-12, homosistein ve glutatyon konsantrasyonları üzerindeki etkileri ölçmek için 7.3 yıl sonra analiz edilmiştir.
- Yaşa, cinsiyete ve sigaraya göre ayarlanmış regresyon analizleri, sarımsak takviyesinden sonra serum folatında % 10.2, vitamin ve selenyum takviyesinden sonra serum glutatyonda % 13.4 artış göstermiştir. Vitamin ve selenyum takviyesinin diğer materyalleri, amoksisilin ve omeprazol tedavisi test edilen değişkenlerin hiçbirini etkilemediği saptanmıştır.
- Bu kırsal Çin popülasyonunda, 7.3 yıllık sarımsak takviyesinin serum folat konsantrasyonunu artırdığı; vitamin ve selenyum takviyesinin ise, glutatyonunu arttırdığı, ancak serum B-12 veya homosistein konsantrasyonlarını etkilemediği saptanmıştır.

## Kızılçık bileşenleri<sup>7</sup>

Kızılçık bileşenlerinin in vitro olarak H. pylori üzerinde yapışma önleyici (anti-adezif) aktivite gösterdiği bilinmektedir. Omeprazol, amoksisilin ve klaritromisin (OAC) ile üçlü tedaviye olası katkı etkilerini belirlemek için çift kör, randomize bir klinik çalışma yürütülmüştür.

1 hafta boyunca OAC ile tedavi edilen H. pylori enfeksiyonlu yüz yetmiş yedi hasta, 250 mL kızılçık suyu (kızılçık-OAC, n=89) veya plasebo içeceği (plasebo-OAC, n=88) almak üzere rastgele ayrılmıştır. Hastalara günde iki kez ve sonraki 2 hafta boyunca sadece kızılçık suyu veya plasebo içeceği verilmiştir. Tedavi sonucu (13)C üre nefes testi ((13)C-UBT) ile belirlenmiştir.

Ek bir kontrol grubu, aynı dönemde aynı merkeze sevk edilen ve 1 hafta boyunca tek başına OAC ile tedavi edilen hastalardan oluşacak şekilde düzenlenmiştir (plasebo-OAC olmayan, n=712). Genel olarak, H. pylori eradikasyon oranı ((13)C-UBT < 3.5) %82.5 olarak bulunmuş olup üç kol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Cinsiyete göre analiz, kadın denekler için kızılçık-OAC kolunda plasebo-OAC kolundan daha yüksek ve plasebo-OAC olmayan gruptan önemli ölçüde daha yüksek eradikasyon oranı olduğunu ortaya koymuştur.

Erkekler için, kızılçık-OAC kolunda oran, plasebo-OAC koluna ve plasebo-OAC olmayan gruba göre anlamlı olmayan şekilde daha düşük olarak saptanmıştır.

Bu sonuçlar, kızılçık ilavesinin üçlü tedaviye eklenmesinin kadınlarda H. pylori eradikasyon oranını iyileştirdiğini göstermektedir.

Kızılçık bileşenlerinin in vitro olarak Hel pylori üzerinde anti-adezif aktivite gösterdiği bilinmektedir. Omeprazol, amoksisilin ve klaritromisin (OAC) ile üçlü tedaviye olası katkı etkilerini belirlemek için çift kör, randomize bir

# KONUŞMA METİNLERİ

klinik çalışma yürütülmüştür. 1 hafta boyunca OAC ile tedavi edilen *Hel. pylori* enfeksiyonlu 177 hasta, günde iki kez 250 mL kızılçık suyu veya plasebo içeceği ve sonraki 2 hafta boyunca sadece kızılçık suyu veya plasebo içeceği alacak şekilde rastgele ayrılmıştır. Tedavi sonucu üre nefes testi ile belirlenmiştir

Ek bir kontrol grubu, aynı dönemde aynı merkeze sevk edilen ve 1 hafta boyunca tek başına OAC ile tedavi edilen (plasebo olmayan) hastalardan oluşturulmuştur. Genel olarak, *Hel. pylori* eradikasyon oranı, üç kol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaksızın %82,5 olarak belirlenmiştir.

Cinsiyete göre analiz, kadın denekler için kızılçık-OAC kolunda plasebo-OAC koluna göre eradikasyon oranının daha yüksek olduğunu ve plasebo-OAC olmayan gruptan önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Erkekler için, kızılçık-OAC kolunda oran, plasebo-OAC koluna ve plasebo-OAC olmayan gruba göre anlamlı olmayan şekilde daha düşük saptanmıştır. Bu sonuçlar, kızılçık ilavesinin üçlü tedaviye eklenmesinin, kadınlarda *Hel. pylori* eradikasyon oranını iyileştirdiğini göstermektedir.

## **Hatmi Kökü ve Yaprağı<sup>8</sup> (*Althaea officinalis*)**

Geleneksel olarak boğaz ağrısı, deri döküntüleri, yanıklar, kabızlık, idrar yolu enfeksiyonları, ülserler ve yatıştırıcı veya koruyucu bir etkinin belirtildiği diğer durumları tedavi etmek için kullanılmıştır.

“Physicians’ Desk Reference for Herbal Medicines”na göre, hatmi kökünün aktif bileşeni, neme maruz kaldığında müsilaj oluşturan polisakkaritlerin veya uzun zincirli şeker moleküllerinin bir karışımıdır. Hatmi kökü kapsüller, tozlar, şuruplar ve tıbbi çay olarak kullanılabilir.

Musilaj tabakası hassas ve tahriş olmuş mukozada koruyucu ince bir tabaka oluşturur. Musilajlarında bulunan polisakkarit karışımlarının ve özellikle galakturonoramnan’ların ekspektoran etki gösterdiği ve öksürme şiddetini ve ataklarını azalttığı gösterilmiştir.

Bu maddeler ayrıca fagositozu arttırıcı ve buna bağlı olarak bağışıklık sistemini güçlendirici etki gösterirler.

Serbest radikallerin, lökotrienlerin serbest kalışları ve proinflamatuvar sitokinler, interlökin-6 ve TNF- $\alpha$  monositlerden açığa çıkar. Bu etkisini epitel hücrelerde göstermektedir.

Hem yaprak hem kök droglarının antienflamatuvar etkisi, musilajında bulunan polisakkaritleriyle birlikte flavonoidlerinden kaynaklanmaktadır.

Müsilajı nedeniyle emoliyan ve demülsan (cilt ve mukoza membranlarında yatıştırıcı etki gösteren ve tahrişi azaltan) etki gösterirler.

Mukoza üzerinde koruyucu bir tabaka oluşturarak lokal irritasyonu ve inflamasyonu hafifletirler.

## **Ebegümece (*Malva sylvestris*)<sup>8,9</sup>**

Yüksek miktarda müsilaj içerdiği için mukoza enflamasyonlarında kullanılır.

Koruyucu film oluşturması nedeniyle, yaprak ve çiçek özütleri bronşlardaki mukozayı korur.

Kuru öksürükte ve ses kısıklığında:dahili kullanım ile

Boğaz ağrısı: harici kullanım ile Gargara

Ebegümece mide hastalıklarında özellikle tercih edilmelidir. İçeriğindeki müsilajın daha viskoz olması nedeniyle “Malva drogları” sindirim sistemi tahriş ve iltihaplarında daha etkilidir.

Mide mukozasının rejenerasyonunu daha hızlı gerçekleştirir.

Avusturya’da geleneksel kullanıma bağlı olarak Gastroenteroloji kliniklerinde aşağıda belirtildiği şekilde kullanılmaktadır.

# KONUŞMA METİNLERİ

Kronik gastrit, mide, duodenum hastalıkları ve irritable bağırsak sendromu: Tıbbi çay formunda tedaviye adjuvan olarak tercih edilmektedir. Müsilaj içermesi nedeniyle mukoza koruyucu olarak kullanılmaktadır.

Geçirgen bağırsak hastalığı: Müsilaj oluşturma özelliği nedeniyle oldukça önemli bir yeri bulunmaktadır. Sindirim sistemini rahatlatır, besinlerden kaynaklanan toksik artıkların karaciğere yük oluşturmaya engel olur.

## **Kaygan Karaağaç (Ulmus rubra)<sup>10</sup>**

Kaygan karaağacın toz haline getirilmiş iç kabuğu, hatmi kökü ile aynı müsilaj üreten özelliklerden bazılarında sahiptir.

A.B.D.'de herhangi bir durumu tedavi etmek için onaylanmamış olmasına rağmen, kaygan karaağaç cilt yaraları, yanıklar, kızarıklıklar, boğaz ağrıları, gut, romatizma, gastrit, ülserler ve mide ekşimesi için kullanılmıştır.

Providence Health and Services, kaygan karaağaç müsilaj içeriğinin gastrit, peptik ülser ve helicobakter tedavisinde insanlar için potansiyel olarak yararlı olduğunu belirtmektedir.

Kaygan karaağaçtaki steroller, tanenler, amino asitler, mineraller ve diğer bileşenlerin tıbbi değeri tam olarak bilinmemektedir.

Bu bitki kapsüller, tozlar ve çaylar halinde bulunur.

## **Karamürver (Sambucus Nigra)<sup>11</sup>**

Yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar, bağırsak epiteli boyunca taşınan ve gastrointestinal sistemde sindirilen karamürver meyve ekstresinin, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  ve COX-2 gibi enflamatif ajanların etkinliğini azaltarak enflamasyonu giderdiği yönündedir.

İn-vitro çalışmalarda anti H.pylori aktivitesi olduğu gösterilen tıbbi bitkileri şu şekilde sıralayabiliriz. Koyun otu (Agnimoria eupatoria), Altın mühür (Hydrastis canadensis), Dalmaçya adaçayı (Salvia officinalis), Karanfil (Syzgium aromaticum), Zerdeçal (Curcuma longa), Turna yemişi (Cranberry), Kekik türleri (Oreganum vulgare – Thymus vulgaris), Zeytinyağı (Olive oil), Yeşil çay (Camellia sinensis)<sup>12</sup>

## **Kaynaklar.**

4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20616418/>
5. <http://guncel.tgv.org.tr/index.asp?islem=makaledetay&sayfa=100199>
6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27614124/>
7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31511230/>
8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22271764/>
9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19056661/>
10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17487928/>
11. Zeybek U, Özgüç S. Modern ve Rasyonel Fitoterapi 2019
12. Bühring, U., Ell- Beiser, H., Girsch, M. Lernkarten Heilpflanzenkunde – Therapiestrategien. Haug Verlag (2013).
13. <https://www.livestrong.com/article/339630-marshmallow-root-slippery-elm-for-gastritis/>
14. <https://www.semanticscholar.org/paper/Anti-inflammatory-effects-of-gastrointestinal-nigra-Olejnik-Kowalska/20e76450622137d784e77b3eec4211ce50c12423>
15. <http://guncel.tgv.org.tr/index.asp?islem=makaledetay&sayfa=100199>

# KONUŞMA METİNLERİ

## TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANISI KONULMUŞ MODY TİP 2 VAKASI

### SERDAR ŞAHİN

GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ DAHİLİYE KLİNİĞİ

#### Giriş

Genç yaşta ortaya çıkan erişkin tip diabet [Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY)], tek bir gen defektinin neden olduğu ve insülin sekresyonunu bozulması ile karakterize diabetes mellitusun (DM) nadir bir şeklidir. MODY, diabetli hastaların %1-6'sını etkileyen genetik ve klinik olarak heterojen bir hastalıktır (1,2). Otozomal dominant bir hastalıktır, ancak ailede diabet öyküsü olmayan, klinik ve biyokimyasal bulguları MODY'yi düşündüren hastalarda de novo mutasyon dikkate alınmalıdır. Hastalık üç ana özellik ile karakterize edilir: (1) ardışık en az üç nesilde hafif hiperglisemi veya aşikar diabet olması; (2) hastalık başlangıcının genellikle 25 yaşından önce olması; (3) adacık otoantikörlerinin negatif saptanması ve tip 2 diabet özelliklerinin olmaması (3,4).

MODY, tip 1 ve tip 2 diabet ile benzer özelliklere sahip olduğundan dolayı, MODY'li hastaların çoğuna genellikle bu iki diabet tanısı konulur ve buna göre tedavi edilir (5-10). Bu yazı ile tip 2 DM tanısı konulan ve tedavi edilen bir MODY tip 2 vakası sunulacak.

#### Olgu Sunumu

Olgumuz, 23 yaşında bir kadın hastadır. Kılanma artışı nedeni ile yapılan tetkiklerinde kan şekeri 168 mg/dl saptanmış. Tekrar bakılan kan şekeri 171 mg/dl saptanınca ileri tetkikleri istenmiş. Yapılan tahlillerde HbA1c % 6.7, C-peptid düzeyi 2.3 ng/mL, açlık insülin düzeyi 3 mIU/mL saptanmış. Pankreas adacık hücre antikörleri negatif saptanan hastaya tip 2 DM tanısı konulmuş ve metformin tedavisi başlanarak tarafımıza yönlendirilmiş. Polikliniğimize başvuran hastanın boyu 163 cm, kilosu 63 kg ve vücut kitle indeksi 23 saptandı. Hastanın anamnezi derinleştirildiğinde annesi ve anneannesinde tip 2 DM tanısının olduğu ve herhangi bir tedavi almadıkları öğrenildi. Hastanın anamnezi ve prezentasyonu MODY ile uyumlu olduğu için genetik analiz yollandı. Genetik analizinde GCK geninde p.S151del mutasyonu saptandı. Bunun üzerine hastaya MODY tip 2 tanısı konuldu. Hastanın metformin tedavisi kesildi, diyet ve egzersiz tedavisi ile poliklinik takibine alındı. Hastanın diabet açısından aile taraması yapıldı. Baba, abla ve bir erkek kardeşinde açlık kan şekeri ve HbA1c değerleri normal aralıkta saptandı. Ancak 14 yaşındaki diğer erkek kardeşinde hiperglisemi saptandı. Açlık kan şekeri 155 mg/dl, HbA1c değeri ise % 6.9 saptandı. Kardeşinin genetik analizinde de GCK geninde p.S151del mutasyonu saptandı. MODY tip 2 vakası konularak diyet ve egzersiz ile endokrinoloji poliklinik takibine alındı. Hastanın anamnezi derinleştirildiğinde ise genetik mutasyon saptanan kendisinin ve erkek kardeşinin doğum kilolarının sırası ile 3900 mg ve 3580 mg olduğu öğrenilirken, hiperglisemi saptanmayan abla ve diğer erkek kardeşinde ise doğum kilolarının sırası ile 4600 mg ve 4800 mg olduğu öğrenildi.

#### Tartışma

MODY, otozomal dominant yolla kalıtılan monogenik bir diabet formudur (11,12). MODY ile ilişkili 800'ün üzerinde bilinen mutasyon vardır ve sürekli yenileri keşfedilmektedir (13). MODY vakalarının %80'den fazlası, glukokinaz (GCK), hepatosit nükleer faktör 1- $\alpha$  (HNF1A) ve hepatosit nükleer faktör 4- $\alpha$  (HNF4A) genlerindeki heterozigot mutasyonların bir sonucu olarak ortaya çıkar (14). MODY tip 2, kromozom 7 üzerindeki glukokinaz genindeki heterozigot bir mutasyondan kaynaklanır (15). Pankreas beta hücrelerindeki glukokinaz, artan kan şekeri seviyelerini algılar ve insülin salınımını kontrol eder. Glukokinaz kodlayan gendeki heterozigot mutasyon, insülin eşliğinin değişmesine ve dolayısıyla kalıcı hiperglisemiye neden olur (16).

MODY tip 2, hafif, ilerleyici olmayan hiperglisemi ile karakterizedir. HbA1c genellikle %7.3-7.5'in altındadır (17, 18). Kan şekeri ozmotik semptomlara neden olan seviyenin altında olduğu için hastalar neredeyse asemptomatiktir. Teşhis genellikle tesadüfi bir hiperglisemi bulgusundan sonra veya ailesel tarama ile konur. Yetişkinlikte MODY



# KONUŞMA METİNLERİ

tip 2, genellikle tip 2 diyabet olarak yanlış teşhis edilir ve "gebelik benzeri" diyabetin olası bir nedenini temsil eder (19, 20). MODY tip 2 hastaları diğer diyabet formlarına göre önemli ölçüde daha düşük bir vasküler komplikasyon oranına sahiptir (21, 22). Steele ve arkadaşları, 99 MODY tip 2 hastası arasında, klinik olarak anlamlı mikrovasküler komplikasyon oranının %1, makrovasküler komplikasyon oranının ise % 4 olduğunu bildirdi (22). MODY tip 2 hastaları genellikle obez değildir ve tedavi gerektirmez. Bu nedenle gereksiz tedaviden kaçınmak nedeni ile tip 1 ve tip 2 DM'den ayırt etmek gerekir (13, 23,24, 25).

MODY vakalarının teşhisi, spesifik gen mutasyonlarının tespiti ile konulur. Ancak, tanısal moleküler genetik testlerin yüksek maliyetleri nedeniyle rutin pratiğimize girmesi ve hiperglisemi saptanan bütün hastalara uygulanması zordur. Bu durum gerçek MODY hastalarının teşhisinde kritik bir engel teşkil etmektedir. Bu engel, sadece ülkemiz için değil, dünyanın geri kalanı içinde gerçek bir endişe kaynağıdır. Hiperglisemi saptanan bütün hastalara MODY açısından genetik test yapmak zor olabilir, ancak bu hastalar arasından seçilen uygun hastalara genetik test yapılabilir. Bu uygun hastaları belirleyebilmek için bir takım tarama testleri geliştirilmiştir. Örneğin, Shields ve arkadaşları tarafından, MODY olasılığını tahmin etmeye yönelik bir tarama testi geliştirilmiştir (17). Bu tarama testi ile, Avrupa'da 35 yaş altı diyabetli hastalarda MODY ile tip 1 veya tip 2 diyabet ayrımında oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir (17). Bu ve geliştirilebilecek benzeri tarama testleri ile yanlış tanı konulan ve gereksiz tedavi alan MODY tip 2 hastalarının oranı azaltılabilir.

## Kaynaklar

1. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: the diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):47-63.
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1): S14-31.
3. McDonald TJ, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem*. 2013;50:403- 15.
4. Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. *Diabetes Ther*. 2020;11:1667-1685.
5. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. 1975;24:44-53.
6. Gat-Yablonski G, Shalitin S, Phillip M. Maturity onset diabetes of the young--review. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006; Suppl 3:514-20.
7. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28:1028-33.
8. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *BMJ*. 2011;343:d6044.
9. Dussoix P, Vaxillaire M, Ilyedjian PB, et al. Diagnostic heterogeneity of diabetes in lean young adults: classification based on immunological and genetic parameters. *Diabetes*. 1997;46:622-31.
10. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001;345:971-80.
11. Fajans SS, Bell GI. MODY: History, genetics, pathophysiology and clinical decision making. *Diabetes Care* 2011;34:1878-1884
12. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 1974;43:339-357.
13. Nyunt O, Wu JY, McGown IN, Harris M, Huynh T, Leong GM, Cowley DM, Cotterill AM. Investigating maturity onset diabetes of the young. *Clin Biochem Rev* 2009;30:67-74.
14. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT; European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008;51:546-53.
15. Vionnet N, Stoffel M, Takeda J, Yasuda K, Bell GI, Zouali H, Lesage S, Velho G, Iris F, Passa P, Froguel Ph,

# KONUŞMA METİNLERİ

Cohen D. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992;356:721-722.

16. Byrne MM, Sturis J, Clément K, Vionnet N, Pueryo ME, Stoffel M, Takeda J, Passa P, Cohen D, Bell GI, et al. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J Clin Invest* 1994;93:1120-1130.
17. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(5):1265-72.
18. Steele AM, Wensley KJ, Ellard S, et al. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: observational case control studies. *PLoS One*. 2013;148(6):e65326.
19. Delvecchio M, Salzano G, Bonura C, et al. Can HbA1c combined with fasting plasma glucose help to assess priority for GCK-MODY vs HNF1A-MODY genetic testing? *Acta Diabetol*. 2018;55(9):981-3.
20. Pinelli M, Acquaviva F, Barbetti F, et al. Identification of candidate children for maturity-onset diabetes of the young type 2 (MODY2) gene testing: a seven-item clinical flowchart (7-iF). *PLoS One*. 2013;8(11):e79933.
21. Velho G, Blanche H, Vaxillaire M, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia*. 1997;40:217-24.
22. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*. 2014;311(3):279-86.
23. Velho G, Froguel P. Genetic, metabolic and clinical characteristic of maturity onset diabetes of a young. *Eur J Endocrinol* 1998;138:233-239.
24. Vaxillaire M, Froguel P. Genetic basis of maturity-onset diabetes of the young. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:371-384.
25. Porter JR, Barrett TG. Monogenic syndromes of abnormal glucose homeostasis: clinical review and relevance to the understanding of the pathology of insulin resistance and B cell failure. *J Med Genet* 2005;42:893-902. Epub 2005 Mar 16.

# KONUŞMA METİNLERİ

## GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE NÖROŞİRÜRJİDEKİ TEKNOLOJİLER STEREOTAKSİ

**SERKAN DÜLGER**

KOCAELİ DEVLET HASTANESİ

Nöroşirürji anatomik bilgilere dayanan ve cerrahi işlemlerin minimum nöronal hasar ile yapılması gereken bir cerrahi disiplindir. Nöronal lokasyon kesinliği nöroşirürji için hassas bir durumdur. Beyin haritalama yöntemleri ve nörolojik görüntüleme teknikleri son yıllar içinde hızlı bir şekilde ilerlemiş ve gelişmiştir. Tüm cerrahi branşlardaki gibi nöroşirürji operasyonlarında da hekimin cerrahi oryantasyonunun tam ve doğru olarak sağlanması, lezyon yerinin tam belirlenmesi peroperatif sağlam dokulara zarar vermeden sadece lezyonun eksizyonu temel amaçtır (1). Stereotaksi 3 boyutlu cerrahi anlamında kullanılmaktadır.

Dünyada genel olarak deneysel hayvanlarda kullanılan sistem stereotaksi, insanlardakine ise stereotaktik yöntem isimlendirilmiştir. Amaç; hedefe en kısa, en doğru ve beyin dokusuna en az hasarlama ile ulaşmaktır(2). 1873'te Dittmar, maymunlar üzerinde medulla oblongata'nın vazomotor fonksiyonlarına etkisini incelemek için neşter yönlendiren ve fikse eden ilk aparatı kullanmıştır. 27 Kasım 1897'de Parisian Gazetesi; Remy tarafından özel bir başlık ve röntgen kullanılarak kranyumdan kurşun çıkarıldığını haber yapmıştır. Rusya'da 1899'da; Zernov, beyinde yüzeysel fonksiyonları tespit etmek için ensefalomotor aparatını geliştirmiş ve maymunlarda kullanmıştır. Kartezyen koordinat sistemine uygun üç boyutlu ilk cerrahi başlık, 1908'de Horsley ve Clarke tarafından bulunmuştur. Horsley nörofizyolojist, Clarke ise matematik profesörüdür (2). Stereotaktik yöntemler 1933'te Kirschner tarafından trigeminal nevraljili bir hastada foramen ovaleye girmek için kullanıldı. 1947'de Spiegel ve Wycis insanda ilk stereotaktik talamotomiği gerçekleştirdiler(1).

Stereotaktik cerrahinin ile biyopsinin avantajları; seri örneklemelerle kesin doku tanısı için yeterli materyal alınabilir, intrakraniyal neoplastik doku sınırları belirlenebilir, hastalığın prognozu konusunda fikir verebilir, nonneoplastik lezyonlarda malignitenin ekarte edilmesini ve bu sayede gereksiz radyasyon veya cerrahi girişimi önleyebilir, hatta kemoterapi ya da radyoterapi gerektiren hastalıklarda da gerekli olmayan cerrahi girişimlerin önüne geçilebilir, hasta yönetiminde hızlı ve güvenli karar verme olanağı sayesinde hastayı erken taburcu edebilme olanağı sağlar. Nöronavigasyon, tedavi amaçlı kateterizasyon aspirasyon, nöroendoskopi, ağır cerrahisi, radyoşirürji, psi-koşirürji, hareket bozukluklarının tedavisi, nörotransplantasyon gibi alanlarda da stereotaktik cerrahiden yararlanılabilir (3).

### **NÖRONAVİGASYON**

Denizde yön bulmak amacıyla geliştirilen bir yöntem olan navigasyon, stereotaksi prensiplerini kullanarak tıbbi kullanıma uyarlanmıştır. Beyin, kartezyen koordinat sistemine göre horizontal, sagittal ve koronal olmak üzere 3 uzaysal plana bölünebilir. Beyindeki bir bölge ya da lezyon, bu 3 uzaysal plana göre uzaklığı hesaplanarak saptanabilir. Nöronavigasyon, bu koordinat sisteminin, hastadan edinilen bir 3 boyutlu radyolojik görüntünün, sistemin bilgisayar konsolunda işlenmesi sonrasında, edinilen paralel koordinat sistemi ile karşılaştırılması ve medikal görüntülerin beyin ona karşılık gelen gerçek noktaları ile birebir örtüşmesine dayanır. Böylece, operasyon esnasında hasta üzerindeki gerçek noktalarla, görüntü noktaları arasındaki birebir karşılık hali sayesinde cerrahi rehberlik sağlanmış olur. Nöronavigasyonun en temel yararları; cerrahi lokalizasyonda özellikle derin yerleşimli küçük kitleler ve epileptik odaklar üzerinde yüksek seviyede mekanik doğruluk saptaması, intrensek ve ekstrensek beyin kitlelerinin ve arteriyovenöz malformasyonların cerrahi planlaması, kraniyotomi alanını küçültmesi ve buna bağlı morbiditeleri azaltması, spinal cerrahide enstrümantasyon esnasında vidaların doğru yerleştirilmesine ve şant uygulamalarında doğru yerleşimlere rehberlik yapması, başka cerrahi aletleri de sisteme adapte (mikroskop, endoskop, yüksek devirli dril, ultrasonik aspiratör gibi) ederek onların da takip edilebilmesi ile daha başarılı bir mikrocerrahi olanağı sunması şeklinde özetlenebilir. Dezavantajları ise; deneyimsiz cerrahların temel anatomik

# KONUŞMA METİNLERİ

belirleyicilere daha az önem vererek nöronavigasyona güvenmeleri neticesinde yeteneklerini kaybedebileceği ve nöronavigasyon olmadığı durumlarda yapılan ameliyatların kalitesinin düşebileceği, sistemin pahalı olduğu ve ek bir maliyet getireceği, ameliyat süresini uzattığı, ameliyatta gelişen beyin şifti nedeni ile hedeflemenin doğruluk payının bozulduğu seklindedir (4).

## NÖROENDOSKOPI

Endoskopi kelimesi; içeri anlamına gelen "endo" ve görüntülemek anlamına gelen "skope" sözcüklerinin birleşmesi ile oluşan bir sözcüktür. Hipokrat (M.Ö. 460-375) endoskopik rektal muayene için çeşitli aletler geliştirmiştir. 1859'da Fransız ürolog Desormeaux tanısıl amaçla kullanmak için optik lens ve alkol ile aydınlatmayı kombine etmiştir. Nöroşirurji alanında endoskop ilk olarak ventrikül içi patolojilerde ve hidrosefalinin tedavisinde kullanılmıştır. İlk nöroendoskopik girişim 1910 yılında Chicago'da L'Espinasse tarafından yapılmıştır. L'Espinasse, bir sistoskop ile hidrosefali olan iki infant çocukta koroid pleksus koterizasyonu uygulamıştır. Bu alanda birçok girişimi ilk tanımlayan ve uygulayan Walter Dandy ise nöroendoskopinin öncüsü olarak kabul edilir. 1922'de Walter Dandy ilk olarak kraniyotomi yoluyla tanımladığı koroid pleksektomi ameliyatını endoskopik yolla gerçekleştirmiştir. 1952 yılında Nulsen ve Spitz'in çalışmasıyla ventriküloperitoneal şantların uygulamaya başlanması, hidrosefali tedavisinde nöroendoskopinin devrini geçici bir süre kapatmıştır. Ventriküloperitoneal şantların yaygın olarak kullanıma girmesi sonucunda artan şant komplikasyonları ve endoskop teknolojisinin de gelişmesi nöroendoskopiye yeniden gündeme getirmiştir. Hipofiz bezine yönelik ilk transsfenoidal girişim Guiot tarafından yapılmış, endoskopik girişimler ise 1970'lerde Apuzzo ve ark. ile Bushe ve Halves'in endoskop yardımcı hipofiz cerrahisi uygulamaları ile başlamıştır (5). Nöroendoskopinin avantajları; daha küçük insizyon alanı, daha minimal invaziv cerrahi postoperatif cerrahi dışı komplikasyon daha az (yara yeri enfeksiyonu gibi) olmasıdır.

## İNTRAOPERATİF NÖROMONİTÖRİZASYON

Elektrofizyolojik incelemelerin operasyon sırasında nöral fonksiyonları monitörize edebilmesi, intraoperatif nöromonitörizasyon yapılabilmesine olanak sağlamıştır.

Penfield 1930'larda somatosensoriyal sistemi monitörleme üzerine çalışmıştır, 1950'lerde ise direkt stimülasyon uygulanarak epileptik odakların belirlenmesi üzerine başarılı sonuçlar bildirilmiştir, 1960'ların sonunda vestibüler schwannom cerrahisinde fasiyal sinirin intraoperatif nöromonitörizasyonu yapılmış ve intraoperatif nöromonitörizasyon 1980'lerde yaygınlaşmıştır. Uyarılmış potansiyeller latans ve amplitüdle ifade edilmektedir. Latansa %10'dan fazla gecikme ve amplitüde %50'den fazla düşüş genel olarak nörolojik hasarın göstergesidir. İntraoperatif nöromonitörizasyon ile somatosensoriyal uyandırılmış potansiyeller (SEP), motor uyandırılmış potansiyeller (MEP), beyin sapı uyandırılmış potansiyelleri (BAEP), vizüel uyandırılmış potansiyeller (VEP), prob ile lokal uyarı ve selektif kas yanıtlarının ölçümü yapılabilmektedir. İntrakraniyal anevrizmalar, serebellopontin açılımları, pedikül vidaların stimülasyonu, konjenital spinal lezyonlar, intramedüller omurilik tümörleri, spinal deformite cerrahisi kabaca intraoperatif nöromonitörizasyonun endikasyon alanlarıdır. İntraoperatif nöromonitörizasyonun avantajları postoperatif defisit ve komplikasyonları azaltmak, preoperatif cerrah ile hasta arasındaki güvenini artırmak, intraoperatif cerrahi planlamayı doğrulamak ve cerrahi stresi azaltmak olarak sıralanabilir. Avantajlarının yanında operasyon süresinin uzaması, anestezi süresinin uzaması, kas gevşetici ajanların kullanılmaması, bölgesel kanlanma bozuklukları veya Hgb düşüklüğünün geç farkedilmesi nedeniyle yanlış intraoperatif değerlendirmeler sonrasında yetersiz cerrahi, ekipman maliyeti gibi dezavantajları da mevcuttur (6).

## GAMMA – KNIFE

Gamma knife, gücünü Kobalt 60 kaynağından alarak gamma ışınları ile hedefi 0,1 mm hata payı ile bulmaktadır. Gamma knife; ışınlama ünitesi, kolimatör sistemi, taşıyıcı sedye, stereotaktik çerçeve ve tedavi yazılımı olmak üzere 5 ayrı üniteden oluşmaktadır. Işınlama ünitesi 30 cm kalınlığında koruyucu tungsten duvar içerisinde yer almakta ve farklı modellerde farklı kobalt kaynağı içermektedir. Stereotaktik çerçeve kafayı sabitler ve tedavide milimetrik sonuca ulaşmayı sağlayan ana mekanizmadır. Çerçeve lokal anestezi ve hafif sedasyon altında takılmaktadır. Gamma knife ile tedavide hastanede yatış yapılmaksızın, gününbirlik tedavi şartlarında hasta hazırlanır, tedavi altına alınır ve birkaç saatlik gözlem sonrasında taburcu edilebilir. Gamma knife, tedavi modaliteleri içerisinde

# KONUŞMA METİNLERİ

teknolojinin nöroşirürjiyenlere kazandırdığı önemli bir kaynaktır. Günümüzde; tedavi endikasyonları nöroonkoloji (menenjiom, metastaz, yüksek grade'li gliomlar vb.), vasküler nöroşirürji (arteriovenöz malformasyonlar, kavernom vb.), fonksiyonel nöroşirürji (trigeminal nevralji, hareket bozuklukları vb.) gruplarının içerisinde olan birçok patolojiyi içermektedir (7).

## CYBER – KNIFE

Radyocerrahi, stereotaktik prensibine dayanan yüksek enerjili radyasyon kaynağından çıkan ışın hüzmelerini kullanma tekniğini birleştiren ablatif bir tedavidir. Leksell ile beraber çalışmış olan Standford Üniversitesi'nden Adler ve ark. İlk olarak 1995 yılında yayımladıkları makalede bu robot merkezli sistemi tanımlamışlardır. Görüntü eşliğinde radyocerrahi olarak tanımlanan bu sistemde tümör, çerçevesiz immobilizasyon ile hedeflenir. Cyberknife radyocerrahi sistemi, hasta yatağından ve bir robot üzerine yerleştirilmiş 6 MV X-ışını üreten lineer hızlandırıcıdan oluşmaktadır. Cyberknife diğer yöntemlerden farklı olarak işlem süresince görüntüleme ile hedefin yerini tespit etme ve kılavuzluk yapan sistemle bilgisayar kontrollü robot sistemini birleştirerek tümörlerin yüksek bir hassasiyetle ışınlanmasını sağlar. Diğer radyocerrahi yöntemlerinden farklı olarak lokal anestezi ile yerleştirilen başlık yoktur ve onun yerine termoplastik maske kullanılır. Bu da hastaların daha kolay tolere edebileceği bir durumdur ve bundan dolayı çoklu fraksiyon gerektiren olgularda önemli bir avantaj sağlamaktadır (7).

## KAYNAKLAR

1. Erbaş YC, Savaş A. Fonksiyonel Stereotaktik Nöronavigasyon. Gülhane Tıp Derg 2016;58: 298-305
2. Boyar B, Tucer B. Stereotaktik Cerrahinin Tarihçesi. Türk Nöroşir Derg 2014; 24(2): 204-208
3. Güzel A. TND Stereotaktik ve Fonksiyonel Ağrı ve Epilepsi Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu Bülteni 2009; 2: 3-5
4. Bademci G, Berdan F, Evliyaoğlu Ç, Keskil S. Nöronavigasyonda Klinik Deneyimlerimiz. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27: 195-200
5. Boyalı O, Chasan M, Diren F, Civelek E, Kabataş S. Nöroendoskopi Tarihçesi. Sinir Sistemi Cerrahisi Derg 2021;7(1): 26-29
6. Karaoğlu Gündoğdu D, Çalış F. Nörolojik Cerrahilerde İntraoperatif Nöromonitörizasyon; Gelişimi, Yeri ve Sonuçları. Türk Nöroşir Derg 2018;28(3): 298-302
7. Sekmen H, Güner YE, Kantarcıoğlu E. Radyocerrahi. Türk Nöroşir Derg 2018;28(3): 340-344

# KONUŞMA METİNLERİ

## PROLAKTİNOMALI HASTAYA YAKLAŞIM

SUAT ŞEN

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Prolaktin (PRL), ön hipofizde asidofilik laktotrof hücreler tarafından sentezlenen protein yapısında bir hormondur. PRL 23 kDa molekül ağırlığı ile 199 aminoasit içeren tek zincirli polipeptid yapıdan oluşur (1-3). Laktotrof hücreler, adenohipofizeal glandüler hücrelerinin %10-30' unu oluşturur ve dolaşımdaki PRL' nin ana kaynağıdır. İnsanlarda PRL, 6. kromozom üzerinde bulunan 6 ekzon ve 4 introndan oluşan tek bir gen tarafından kodlanır. Bazal durumda dolaşımda monomerik PRL (little PRL; 23 kd), dimerik PRL (big PRL; 48 kd) ve polimerik PRL (big big PRL; > 100kd) formlarında bulunabilir. PRL' nin monomerik formu biyolojik olarak en aktif formdur. PRL, dolaşımda en sık %85 oranında monomerik formda (23 kd), daha az sıklıkta big-PRL (48 kd) ve big big-PRL (150 kd) olarak bulunur (4).

Prolaktin (PRL) hormonunun normalden daha fazla miktarda salınımı olarak adlandırılan hiperprolaktinemi, hipotalamo-hipofizer aksın en sık görülen endokrin bozukluklarından biridir. Fizyolojik, farmakolojik ve patolojik sebeplere bağlı olabilir. Prolaktin hipersekresyonunun fizyolojik nedenleri haricindeki serum prolaktin yüksekliğine patolojik hiperprolaktinemi olarak tanımlanır. Normal serum prolaktin değeri kadınlarda 25 ng/mL, erkeklerde 20 ng/mL altında olmalıdır (5). Hiperprolaktinemi kadınlarda, amenore, galaktore, infertilite, azalmış libido, tekrarlayan düşüklerle kendini gösterebilir. Hiperprolaktineminin indüklediği uzamış hipoöstrojenizm osteopeniye yol açabilir (6). Osteopeni her iki cinste de kortikal kemikten ziyade vertebral trabeküler kemiklerde daha sık görülür (7). Hiperprolaktinematik kadınlar, muhtemelen adrenalenden artmış Dehidroepiandrosteron Sülfata (DHEA-S) bağlı olarak oluşan hiperandrojenizm belirtileri olan hirsutizm ve akne ile başvurabilirler (8). PRL yüksekliği erkeklerde impotans, jinekomasti ve infertiliteye yol açabilir. Bu olgularda serum gonadotropin ve testosteron düzeyleri azalmıştır. Hiperprolaktinematik erkeklerin %16'sında erektil disfonksiyon, %11'inde de oligospermi bulunur. Ayrıca kitle etkisine bağlı olarak, başağrısı, görme kaybı ve kranial nöropati izlenebilir (9).

Hiperprolaktinemi sebepleri fizyolojik nedenler; gebelik, emzirme, egzersiz, koitus gibi, farmakolojik nedenler; anestezi, antikonvulzanlar, dopamin reseptör blokörleri, antidepresanlar gibi, patolojik nedenler; hipofiz hastalıkları, hipotalamus hastalıkları, sistemik hastalıklar gibi birçok sebepler bulunmaktadır (10). Hiperprolaktineminin sık bir sebebi PRL salgılayan hipofizer adenomdur (Prolaktinoma). Prolaktinoma, hipofiz bezindeki laktotrof hücrelerden gelişen, PRL salgılayan ve en sık görülen fonksiyonel hipofiz adenomudur. Tüm fonksiyonel hipofiz adenomlarının yaklaşık %40' unu oluşturur. Çoğu küçük, intrasellar yerleşimli ve yavaş büyüyen tümörlerdir. PRL salgılayan karsinomlar nadir görülür (11,12). Prolaktinoma sıklığı yaş ve cinsiyete göre değişmekle birlikte, 20-50 yaş arasındaki kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın: Erkek oranı yaklaşık 20:1' dir (13). İnsidansı 27/1.000.000, prevalansı 500/1.000.000' dur (11,14,15). Prolaktin üreten adenomlar, tümör boyutu 1 cm' den küçükse mikroprolaktinoma, 1- 4 cm arasında ise makroprolaktinoma ve boyutu 4 cm' den büyük ise dev prolaktinoma olarak sınıflandırılır. Mikroadenomlar daha sık görülür. Kadınlarda daha çok mikroadenom görülürken; erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda daha sık olarak makroadenom görülür ve kitle etkisi bulguları daha sık izlenir. Bunun olası nedeni premenopozal kadınlarda hiperprolaktinemiye bağlı hipogonadal semptomların adenom boyutu küçükken tanıya olanak sağlamasıdır (15,16). Prolaktinomada dolaşımdaki PRL seviyesi genellikle tümör büyüklüğü ile ilişkilidir. Ancak büyük bir makroadenomda PRL seviyesinin beklenenden daha az yükseldiği tespit edilirse, "hook effect -kanca etki" dikkate alınmalıdır. Bu durum, aşırı yüksek miktardaki PRL' nin antikörleri doyurmasına ve yanlış düşük sonuçlara neden olmasına bağlıdır. Kanca etkisi 1:100 serum dilüsyonu ile düzeltilebilir ve bu işlemden sonra PRL seviyesinde dramatik bir artış beklenir (17,18). Hiperprolaktinemi saptanan hastalarda hipofiz dışı nedenler ve makroprolaktin dışlandıktan sonra hipofiz adenomu açısından kranial görüntüleme yapmak şarttır. Hipofiz ve komşu yapı ilişkilerini görüntülemede manyetik rezonans (MR) en iyi görüntüleme yöntemidir (19). MR sırasında gadolinyumlu kontrast madde kullanılır. MR' in kontrendike olduğu veya yapılamadığı durumlarda bilgisayarlı tomografi (BT) çekilebilir. Ancak BT, MR' a göre daha az duyarlıdır. Makroadenomlarda kemik yapı ilişkisi açısından BT kullanılabilir (20). Prolaktinomaların tedavisinde ilk seçenek medikal olup cerrahi ve radyoterapi tedavile-

# KONUŞMA METİNLERİ

ride kullanılmaktadır. Dopamin agonistleri (DA), hastaların büyük çoğunluğunda primer tedavi haline gelmiş ve medikal tedavinin temel unsuru olmuştur. Medikal tedavide en sık kullanılan ilaçlar; kabergolin (KAB) ve bromokriptin (BRC) dir [21]. Bromokriptin ve KAB laktotrop hücrelerdeki D2 reseptörlerine agonist olup hücrede erken safhada sekretuar mekanizmalarını, geç dönemde gen transkripsiyonunu ve prolaktin sentezini inhibe etmektedirler [22,23].

## KAYNAKLAR

1. Bachelot A, Binart N. Reproductive role of PRL. *Reproduction*, 2007; 133(2):361-9.
2. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al. PRL: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*, 2000; 80(4):1523-631.
3. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2015; 31(7):506-10.
4. Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clin Biochem Rev*. 2018; 39(1)
5. Bronstein MD. Disorders of prolactin secretion and prolactinomas. In: De Groot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology* 5th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2006:485-510.
6. Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, et al. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med*, 1980; 303:1511- 4.
7. Schlechte J, el-Khoury G, Kathol M, Walkner L. Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987; 64(5):1021-6.
8. Biller BM. Hyperprolactinemia. *Int J Fertil Womens Med*, 1999; 44:74-7.
9. Ambrosi B, Gaggini M, Moriondo P, Faglia G. PRL and sexual function. *JAMA*, 1980; 244(23):2608.
10. Erem C, Civan N, Nuhoğlu İ. Hiperprolaktineminin Nedenleri ve Ayırıcı Tanısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics*, 2012; 5(2):10-21.
11. Ciccarella A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinoma. *Pituitary*, 2005; 8(1):3-6.
12. Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 92(8):2861-5.
13. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994; 41:359.
14. Aktürk M, Altınova A, Akbaba G, et al. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2018.
15. Colao A, Sarno AD, Cappabianca P, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *European Journal of Endocrinology*. 2003; 148(3):325-31
16. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(13):1219-26.
17. Barkan AL, Chandler WF. Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the pitfall of the "high-dose hook effect": case report. *Neurosurgery*. 1998; 42(4):913-5.
18. Fleseriu M, Lee M, Pineyro MM, et al. Giant invasive pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the significance of 'hook effect'. *Journal of Neuro-Oncology*. 2006; 79(1):41-3.
19. McCutcheon IE. Pituitary adenomas: surgery and radiotherapy in the age of molecular diagnostics and pathology. *Curr Probl Cancer*, 2013; 37(1):6-37.
20. Abe T, Izumiyama H, Fujisawa I. Evaluation of pituitary adenomas by multidirectional multislice dynamic CT. *Acta Radiol*, 2002; 43(6):556-9.
21. Somunkıran A, IŞ M, Yücel O. Hiperprolaktinemi; Tanı ve Tedavideki Güncel Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst*. 2006; 16:137-46.
22. Wood DF, Johnston JM, Johnston DG. Dopamine, the D2 receptors and pituitary tumors. *Clin Endocrinol (Oxford)*, 1991; 35:455-66.
23. Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med*, 1994; 331:904-9.

# KONUŞMA METİNLERİ

## NÖROBİLİM VE DİJİTALLEŞME

### SÜMEYYE KOÇ

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, SINIR BİLİMLERİ ANABİLİM DALI, SAMSUN, TÜRKİYE

Sinirbilim ve nöroteknoloji, insan deneyiminin ve davranışının çeşitli yönlerini tanımlamak ve açıklamak için pek çok alanı etkilemektedir. Nörobilim ve teknolojideki son gelişmeler, geniş nöron gruplarından kayıt yapmayı ve bilgi almak için etkinliklerini deşifre etmeyi mümkün kılmıştır. İnvaziv ve invaziv olmayan yöntemler kullanarak birçok sinir hücresinin aktivitesini kaydetmek, devam eden düşünce süreçlerine erişmek ve insan ve hayvanların <zihinlerini okumak' giderek mümkün hale gelmektedir (Roelfsema vd., 2018). Beyin aktivitesini ölçmek için girişimsel olmayan yöntemler arasında elektroensefalografi (EEG), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve daha yakın zamanda yakın kızılötesi spektroskopi yer alır. Nöroteknolojiler tipik olarak çeşitli amaçlar için beyin sinyallerini kaydeder ve kodunu çözer. Bunlar, yazılım ve donanımın kontrol edilmesini ve neurofeedback cihazlarında olduğu gibi nöral izleme için bilgi sağlamayı içermektedir (Sitaram ve ark. 2017).

#### Dijitalleşme

Dijitalleşme, dijital teknolojilerin günlük yaşam tarzına entegrasyonunu ifade etmektedir. Çeşitli kaynaklardan gelen verileri bilgisayar için işlenebilir hale getirerek bir tür "evrensel çevirmen" görevi görmektedir. Bunlar, örneğin nesnelerin, makinelerin, süreçlerin, sistemlerin ve hatta insanların karmaşık analizlerini ve simülasyonlarını gerçekleştirmeyi içermektedir. Ayrıca tıpta verilerin dijitalleştirilmesi - ör. tıbbi görüntülerin, metinsel bilgilerin veya moleküler konfigürasyonların - önemli bir rol oynamaktadır (Hippmann vd., 2019). Hasta kayıtlarının dijitalleştirilmesi, tıp uzmanları için hasta verilerine anında erişim ve bu verilerin işlenmesi, ilaç kullanım hatalarını önlemek için otomatik hatırlatıcılar ve ekip arasında hızlı bilgi paylaşımı gibi zengin olanaklar sunmaktadır (Atasoy vd., 2019). Dijital teknolojiler, doğal, hastaya uygun bir ortamda tıbbi durumların uzaktan izlenmesine olanak sağlamaktadır (Fiordelli vd., 2013). Bazı yeni teknoloji tabanlı veri toplama araçları ve potansiyel veri noktaları tablo 2'de gösterilmiştir (Miller ve Barr, 2017).

**Tablo 1. Yeni teknoloji tabanlı veri toplama araçları ve potansiyel veri noktaları**

Donanım	
Akıllı Kalem	Yazılı çıktının hızını ve tutarlılığını izler
Yakınlık sensörleri/ivme ölçerler	Yerleştirme ve hataları kaydetmek için manipüle edilmiş uyarılara yerleştirilir.
Adım sayar	Ortaya çıkan parkinsonizm için adım sayısını izler
Akıllı saat	Test uygulaması sırasında galvanik deri tepkisini ölçer.
Yazılım	
Konuşma Tanıma	Dilbilgisi hatalarını ve konuşma kalıplarını kaydeder.
Yazma izleyicisi	Klavye dinamiklerini ve yazma hızını izler.
Yüz Tanıma	Değerlendirme sırasında değerlendirme etkisi

#### COVID-19 SALGIN SÜRECİNDE NÖROBİLİM VE DİJİTALLEŞME

##### *Necessity is the mother of invention...*

COVID19 pandemisi, sağlık hizmetlerinde önemli ölçüde değişikliklere yol açmıştır. Özellikle ruh sağlığı hizmetlerini ve nöropsikolojik değerlendirme yöntemlerini önemli ölçüde etkilemiştir (Singh ve Germine, 2021). Daha önce mümkün olmadığı veya uygulanamaz olduğu düşünülen tele-sağlık prosedürleri, COVID-19 salgınından sonra sağlık hizmetlerinde standart bir uygulama haline gelmiştir. Teknolojinin kullanımı ile birlikte, tıbbi sebeplerden veya ulaşım güçlüğünden dolayı hastaneye gelemeyen hastalar, çok ihtiyaç duyulan bu hizmetlerden faydalanabilmektedir (Libon vd., 2021).



# KONUŞMA METİNLERİ

COVID-19'un başlangıcında, sahada kullanılan testler genellikle yüz yüze değerlendirmelerden elde edilen sonuçlara göre normlandığından, nöropsikologlar büyük ölçüde kargaşa yaşamaktaydılar. Test yorumunda kullanılacak normatif veriler olmadan, değerlendirme sağlamak birçok yönden anlamsız olabilmektedir (Singh ve Germine, 2021). COVID-19 pandemi sürecinde yapılan araştırma sonuçları, nöropsikologların pandemi ile ilgili kısıtlamalar göz önüne alındığında nasıl ilerleyecekleri konusunda bölündüklerini ve özel muayenehanedekilerin akademik ortamlardakilere göre hizmet sağlama olasılığının önemli ölçüde daha düşük olduğunu bildirmiştir. Klinisyenlerin %57'sinin ayakta hasta değerlendirmesini yapmaya devam ettiği, %31.3'ünün yatan veya ayakta tedavi gören hastaları görmeyi bıraktığı bildirilmiştir. Teknoloji kullanımı sorulduğunda ise, %16.1'inin ne telefon ne de video kullanmadıklarını ve bu hizmetleri hastanede kullanmayı planlamadıklarını bildirdiği gözlenmiştir (Marra vd., 2020). Bu oran nöropsikolojik değerlendirme ihtiyacı olan hastaların, özellikle pandemi sürecinde bu hizmetlere ulaşmada güçlük yaşadıklarını vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, COVID-19 pandemisi sırasında nöropsikologların, önemli bir yükü karşı karşıya kaldıkları düşünülmektedir. Hangi kaynakları uygulayacaklarına, geliştirilmekte olan en iyi uygulamalara nasıl dahil olacaklarına bireysel olarak karar vermek zorundalar. Ayrıca geleneksel olmayan değerlendirme yöntemlerini kullanan klinisyenlerin, bazı sınırlamaları kabul ettikleri düşünülmektedir (Singh ve Germine, 2021).

## DİJİTAL NÖROPSİKOLOJİ

"Nöropsikolojik değerlendirmedeki ilerleme, ancak beyin-davranış ilişkilerinin gelişen kavramlarıyla bağlantılı oldukları ölçüde gerçekleşecektir. Nöropsikologlar artık temel sinirbilim ve bilişsel psikoloji hakkında geçmişte olduğundan daha derin bir anlayışa ihtiyaç duyuyorlar." (Benton 1992, p. 407).

Genel olarak, bir nöropsikolojik değerlendirme, klinik bir nöro-davranışsal görüşme, bilişsel değerlendirmele- rin yönetimi, test puanlarının yorumlanması, nitel ve nicel verilerin kapsamlı bir rapor halinde sentezlenmesi ve hastalara geri bildirim ve öneriler sağlanmasından oluşmaktadır (Singh ve Germine, 2021). Nöropsikolojik değerlendirmeye ilişkin en son literatür, verimliliği ve faydayı artırmak için testlerin güncellenmesi gerektiğini göstermektedir (Begolo vd., 2019). Nöropsikoloji, öncelikle nitel bir uygulamadan, genişletilmiş normatif standartlar, performans geçerlilik testleri ve kültürler arası düşüncelerle daha nesnel ve kanıta dayalı bir yaklaşıma doğru geliştikçe bir dizi ilerleme yaşamıştır (Parsons ve Duffield, 2020).

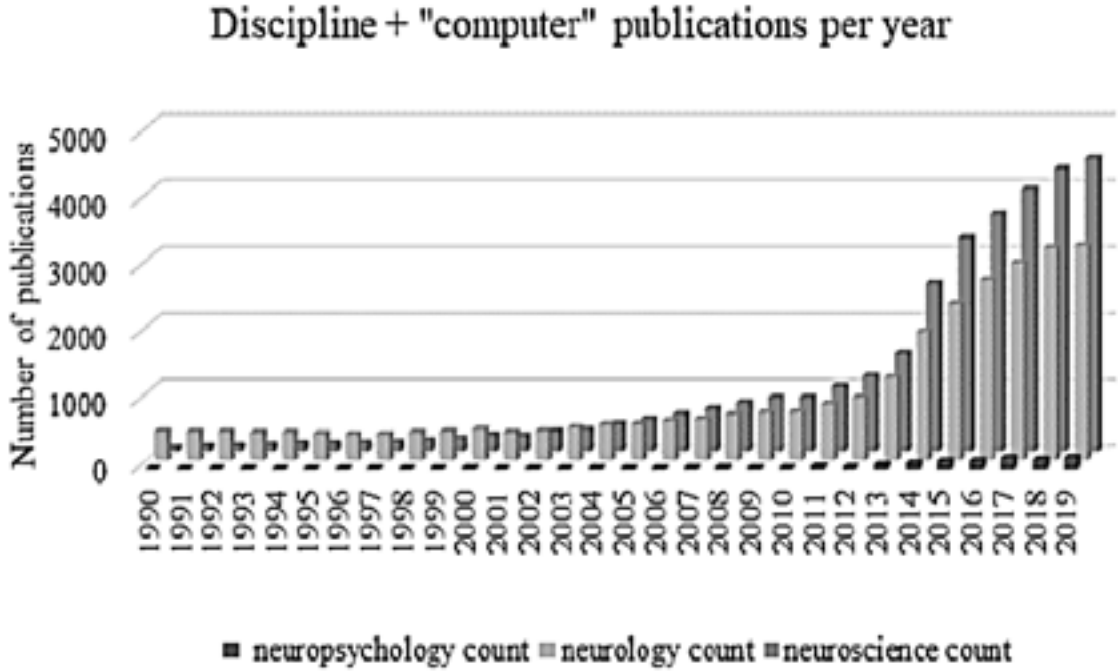
Son yıllarda, bilişsel fonksiyonların ölçümlerini yönetmek, puanlamak ve yorumlamak için bilgisayarlı testler ve test bataryaları geliştirilmiştir. Dijital cihazların dünya genelinde azalan maliyetleri ve daha geniş çapta benimsenmesiyle, bu tür cihazlardan gelen verilerin klinik değerlendirmeye entegre edileceği fikri neredeyse kaçınılmazdır (Germine vd., 2019). Bilgisayar tabanlı testler, standartlaştırılmış bir yapıya, otomatik puanlamaya (maliyet ve zaman açısından verimli ve hatalara daha az eğilimli) ve uygun bir şekilde veri depolamaya izin verdikleri için kağıt- kalem testlerine göre çeşitli avantajlara sahiptir (Germine vd., 2019; Rad vd., 2020). Dijital teknoloji ayrıca, geleneksel kağıt ve kaleme dayalı nöropsikolojik değerlendirme ile elde edilmesi zor veya imkansız olan bir düzeyde hassas uyaran kontrolü ve davranış ölçümü sunmaktadır (Germine vd., 2019; Libon vd., 2021).

Geleneksel kağıt-kalem ile uygulanan nöropsikolojik testler, bilişsel işleyişi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Lezak, 1984). Geçerlilikleri ve güvenilirlikleri kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiş ve belgelenmiştir (Spreij vd., 2020). Geleneksel testler bilişsel değerlendirme sürecinde gerekli olan testlerin seçimi, uygulanması ve yorumlanması için bir nöropsikoloğun varlığına dayanır. Standart değerlendirme yöntemlerinin avantajı ekolojik geçerliliğidir. Nöropsikolojik testler bağlamında, ekolojik geçerlilik, test performansının gerçek dünya performansına karşılık gelme derecesini ifade etmektedir. Avantajlarına rağmen, geleneksel kağıt-kalem testleri, özellikle nispeten kısa bir takip döneminde bilişsel değişiklikleri değerlendirirken bazı sınırlamalar göstermektedir (Canini vd., 2014). Nöropsikolojik kağıt-kalem testlerindeki bilişsel performanslar genellikle nihai bir puan (örneğin toplam süre) incelenerek nicel olarak değerlendirilir. Dijital testler ise, bir hastanın nihai puana "nasıl" ulaştığının nicel bir değerlendirmesine izin verir ve bu, nihai puanlar normal olarak değerlendirildiğinde bile daha detaylı bir şekilde bilişsel bozulmayı değerlendirme olasılığını sağlar (Spreij vd., 2021). Nöropsikolojideki bilgisayar tabanlı

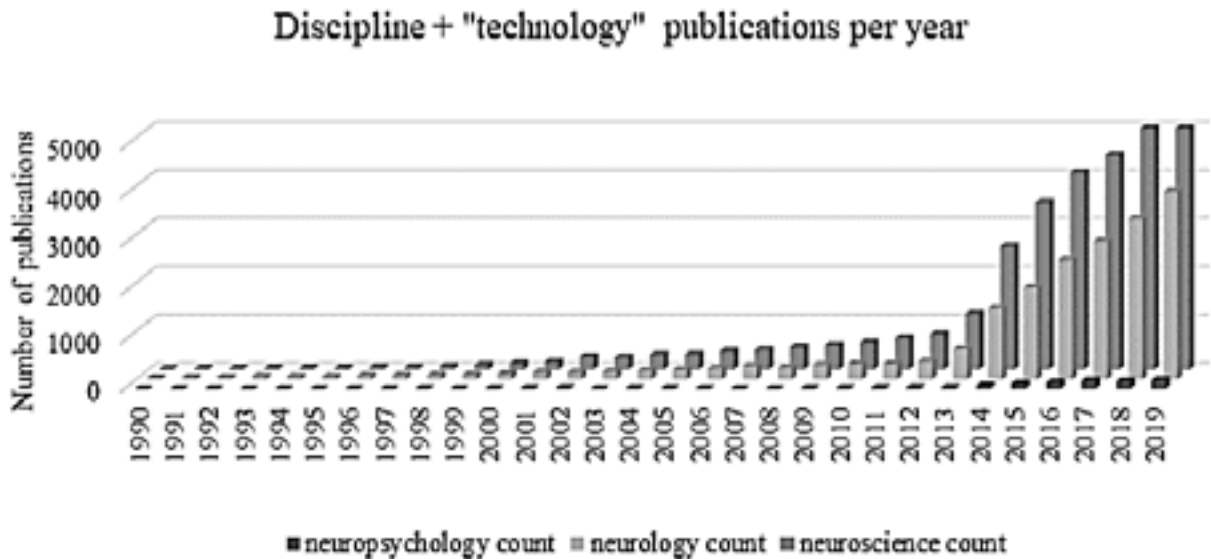
# KONUŞMA METİNLERİ

araçlar, kullanıcı dostu arayüzler ve otomatik puanlama yöntemleri aracılığıyla değerlendirmenin teknik yönlerini geliştirmek için çok önemli bir rol oynayabilir (Begolo vd., 2019). Ayrıca mobil teknolojiler, nöropsikologlara, günlüğe kaydetme, izleme, yönlendirme ve tedavi seansları arasında beceri geliştirme yoluyla hastaların günlük aktivitelerine uzanan daha yüksek boyutlu müdahaleler sunmaktadır (Parsons ve Duffield, 2020).

Parsons ve Duffield (2020) tarafından nöropsikolojinin bugün nerede olduğu hakkında fikir sahibi olmak amacıyla, her disiplin için (nörobilim, nöroloji ve nöropsikoloji) teknoloji alanında yapılan yayınlarının sayısını hesaplamak için 29 Temmuz 2020'de PubMed üzerinden aramalar yapılmıştır. Yapılan arama sonuçlarının yıllara göre dağılımı gösterilmiştir (Şekil1-3). İlk arama 1990'dan 2019'a kadar «bilgisayar» VE («nöropsikoloji» VEYA «nöroloji» VEYA «sinirbilim») arama terimleriyle bir PubMed aramasını içermektedir (Şekil 1).

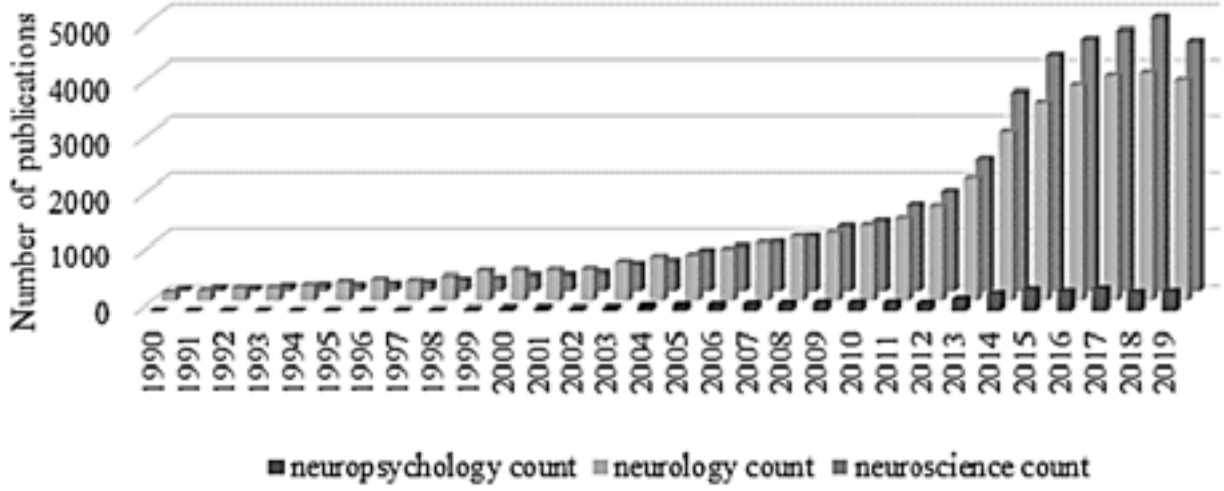


“Bilgisayar” yerine “teknoloji” ve “nörogörüntüleme” terimlerini kullanan ikinci ve üçüncü arama, benzer bulguları ortaya çıkarmıştır (sırasıyla Şekil 2 ve 3).



# KONUŞMA METİNLERİ

## Discipline + "neuroimaging" publications per year



### Dijital Nöropsikolojideki Zorluklar

Diğer ruh sağlığı hizmetlerine kıyasla nöropsikoloji alanında, teknoloji tabanlı platformları kullanmaya uyum sağlamak daha fazla zorluk çekildiği gözlenmiştir (Singh ve Germine, 2021). Bazı nöropsikologlar, düşük boyutlu araçlardan yüksek boyutlu araçlara geçmekte tereddüt ederler çünkü bilgisayarlı değerlendirmelerin hatalara neden olabileceğini ve/veya otomasyon yoluyla değerlendirme sürecinin güvenilirliğini azaltabileceğini düşünmektedirler (Parsons ve Duffield, 2020).

Dijital cihazlarla yapılan nöropsikolojik testlerde aşağıda belirtilen problemler ortaya çıkabilmektedir:

1. Test formatındaki değişiklikler işlevi etkileyebilir
2. Cihaz özellikleri sistematik ölçüm yanlılığını ortaya çıkarabilir
3. Dijital cihazların yapısı ve bu cihazlarla olan ilişkimiz hızla ve tahmin edilemez bir şekilde değişiyor (Germine vd., 2019).

Pek çok bilişsel test geliştiricisinin önerdiği çözüm, kullanıcıların hepsinin aynı cihaz donanımını ve yazılımını kullanmasını zorunlu kılmaktır ve cihaz değişkenliği devam edecek olsa da, bu çözümün cihazlar arasındaki farkı en azından 100 ms'den 20 ms'ye kadar azaltabileceği düşünülmektedir. Ayrıca teknolojideki son gelişmelerle birlikte cihazların daha önce oldukça değişken olan özellikleri giderek birbirine benzer hale gelmektedir (Germine, 2019).

Dijitalleştirme, içerdiği tüm bu problemlere rağmen psikolojik değerlendirmede önemli bir girişimdir (Rad vd., 2020). Dijital teknoloji hareketi, ileriye dönük olarak bilişsel işlevin değerlendirildiği araçları önemli ölçüde değiştirecektir. Teknolojik gelişmeler, Alzheimer gibi nörodejeneratif bilişsel bozuklukların etkili tedavileri için çığır açan keşiflere olanak sağlayacak ve demansın önlenmesi ve yaşam boyu sürdürülen bilişsel sağlık için yeni stratejiler hakkında bilgi verecektir (Au vd., 2017).

### Dijital Nöropsikolojik Testler

#### 1. Digit Sembol Testi

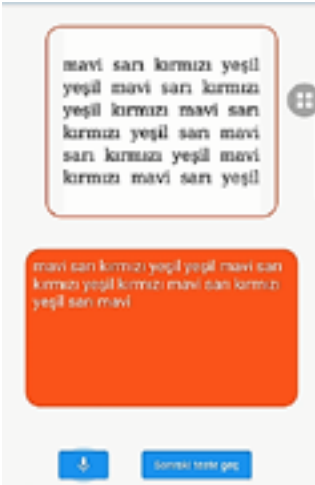
SDMT, geleneksel olarak nöropsikologlar tarafından uygulanan bilgi işlem hızını ölçen bir testtir (Smith, 2002). Katılımcılara bir dizi sembolle birlikte dokuz sembol-rakam çiftinden oluşan bir anahtar verilir. Ardından, sırayla 90 saniye içinde karşılık gelen sayılarla mümkün olduğunca çok sayıda sembolü eşleştirmek için anahtarları kullanmaları istenir. Yazılı formatta, katılımcılar eşleşen sayıları kağıda yazarlar. Sözlü formatta, katılımcılar sayıyı söyler ve uygulayıcı verilen cevapları yazar (Pham vd., 2021).

# KONUŞMA METİNLERİ



## 2. Stroop Testi

Stroop testi, seçici dikkat, bilgi işleme hızı, tepki engelleme ve bilişsel esnekliği değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir yürütücü işlev testidir. Orijinal test 1935'te John Ridley Stroop tarafından geliştirilmiştir, ancak şu anda kullanımda olan testin birkaç versiyonu bulunmaktadır (Emek Savaş vd., 2020). Stroop Testi, belirli bir uyarın özelliğinin işlenmesi, Stroop Etkisi olarak bilinen ikinci bir uyarın özelliğinin aynı anda işlenmesini engellediğinde ortaya çıkan bilişsel müdahaleyi engelleme yeteneğini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir nöropsikolojik testtir (Scarpina ve Tagini, 2017).

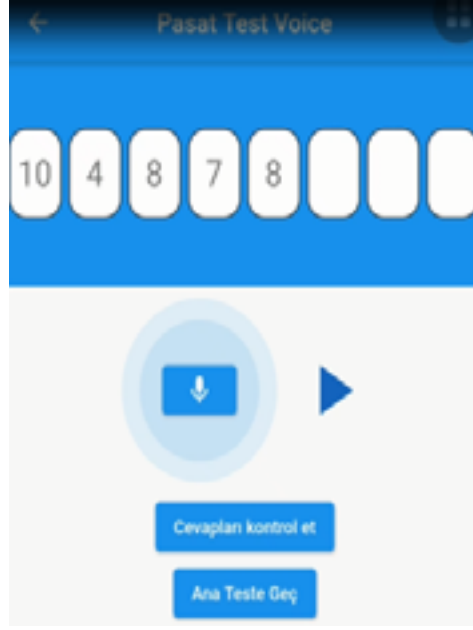


## 3. Adımlı İşitsel Seri Ekleme Testi (PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test))

PASAT genellikle dikkat, konsantrasyon, çalışma belleği ve bilgi işleme hızını ölçmek için kullanılan nöropsikolojik bir testtir (Diehr vd., 1998). Gronwall ve Wrightson (1974) tarafından geliştirilmiştir. Testte rakamların söyleniş sürelerine göre 2 ve 3 saniyelik versiyonları bulunmaktadır.

Test, 1'den 9'a kadar karışık sırada verilen rakamların sunulduğu toplam 61 adet rakamdan oluşmaktadır. Katılımcı duyduğu her bir yeni rakamı, kendisinden hemen önce gelen rakam ile toplayarak cevabı söylemektir. Uygulamaya başlamadan önce toplamda 11 adet rakam ile deneme yapılmaktadır. Gerekli yönerge verildikten sonra teste geçilmektedir. Her doğru cevap "1" puan olup testten alınabilecek en yüksek puan 60'tır.

# KONUŞMA METİNLERİ



#### 4. İz Sürme Testi

İz Sürme Testi (İST), dikkati sürdürme ve iki bilişsel küme arasında esnek bir şekilde geçiş yapma yeteneği de dahil olmak üzere, bazıları daha düşük düzeyde ve diğerleri daha yüksek düzeyde olan çok boyutlu bilişsel beceriler gerektiren karmaşık bir bilişsel görevdir (Fine ve Delis, 2011). Woods ve ark. tarafından İST'nin "TMT yönetimini sistematize eden, nöropsikoloğun etkisini azaltan, hataları otomatik olarak düzelten, İz A ve İz B yol uzunluklarını eşitleyen ve denekler arasında tutarlı olan test boyunca standart bir TMT ekranı sunan" bilgisayarlı bir versiyonunu tanıtmıştır (Woods vd., 2015). Geliştirilen bu testte, deneklerin, dairelerin sınırlarının dışına tıklamaları nedeniyle hata oranlarının testin kağıt versiyonundan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu bağlamda, bilgisayar arayüzü nedeniyle ortaya çıkan puanlama ve yorumlama zorluklarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir (Diaz-Orueta vd., 2020).

### Sonuç ve Tartışma

Nörobilim ve dijitalleşme alanında ilerleme olduğuna dair kanıtlar mevcuttur; ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Özellikle COVID-19 pandemisi ile birlikte hastaların nöropsikolojik değerlendirmeleri düzenli olarak yapılamamıştır. COVID-19'un yüz yüze ruh sağlığı hizmetleri üzerindeki etkisi, daha önce bu tür hizmetleri sağlamak için çok tartışılan ve daha az tercih edilen bir araç olan tele-sağlığın yaygın olarak kullanılmasıyla sonuçlanmıştır (Singh ve Germine, 2021). Bu şekilde hastalara uzaktan erişim kolaylıkla sağlanabilmiştir. Üzerinde durulması gereken bir diğer önemli nokta ise nöropsikoloji programlarındaki müfredatın, diğer bilimlerde büyümeye yol açan son teknolojik gelişmelere uyum sağlayacak şekilde genişletilmesi olmalıdır. Bu durum, klinik psikoloji programlarında eğitimin yeniden tasavvur edilmesini gerektirecektir (Parsons ve Duffield, 2020).

Dijital teknoloji hareketi, ileriye dönük olarak bilişsel işlevin değerlendirildiği araçları önemli ölçüde değiştirecektir. Teknolojik gelişmeler, özellikle multipl skleroz gibi nörodejeneratif bilişsel bozuklukların etkili tedavileri için çığır açan keşiflere olanak sağlayacak ve demansın önlenmesi ve yaşam boyu sürdürülen bilişsel sağlık için yeni stratejiler hakkında bilgi verecektir.

#### KAYNAKLAR

1. Atasoy, H., Greenwood, B. N. and McCullough, J. S. (2019). The Digitization of Patient Care: A Review of the Effects of Electronic Health Records on Health Care Quality and Utilization. *Annual Review of Public Health*, 40(1), 487-500. doi:10.1146/annurev-publhealth-040218-044206
2. Au, R., Piers, R. J. and Devine, S. (2017). How technology is reshaping cognitive assessment: Lessons from the Framingham Heart Study. *Neuropsychology*, 31(8), 846-861. doi:10.1037/neu0000411

# KONUŞMA METİNLERİ

3. Begolo, M., Gaggi, O., Mondini, S. and Montemurro, S. (2019). *Digital Neuropsychological assessment of discourse production: an Interdisciplinary approach*. Paper presented at the Proceedings of the 5th EAI International Conference on Smart Objects and Technologies for Social Good, Valencia, Spain. <https://doi.org/10.1145/3342428.3342656>
4. Canini, M., Battista, P., Della Rosa, P. A., Catricalà, E., Salvatore, C., Gilardi, M. C. and Castiglioni, I. (2014). Computerized Neuropsychological Assessment in Aging: Testing Efficacy and Clinical Ecology of Different Interfaces. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2014, 804723. doi:10.1155/2014/804723
5. Diaz-Orueta, U., Blanco-Campal, A., Lamar, M., Libon, D. J. and Burke, T. (2020). Marrying Past and Present Neuropsychology: Is the Future of the Process-Based Approach Technology-Based? *Frontiers in Psychology*, 11(361). doi:10.3389/fpsyg.2020.00361
6. Diehr, M. C., Heaton, R. K., Miller, W. and Grant, I. (1998). The Paced Auditory Serial Addition Task (Pasat): Norms For Age, Education, And Ethnicity. *Assessment*, 5(4), 375-387. doi:10.1177/107319119800500407
7. Emek Savaş, D. D., Yerlikaya, D., G, G. Y. and Öktem Tanör, Ö. (2020). Validity, Reliability and Normative Data of the Stroop Test Çapa Version. *Türk Psikiyatri Derg*, 31(1), 9-21.
8. Fine, E. M. and Delis, D. C. (2011). Delis-Kaplan Executive Functioning System. In J. S. Kreutzer, J. DeLuca, & B. Caplan (Eds.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (pp. 796-801). New York, NY: Springer New York.
9. Fiordelli, M., Diviani, N. and Schulz, P. J. (2013). Mapping mHealth research: a decade of evolution. *J Med Internet Res*, 15(5), e95. doi:10.2196/jmir.2430
10. Germine, L., Reinecke, K. and Chaytor, N. S. (2019). Digital neuropsychology: Challenges and opportunities at the intersection of science and software. *The Clinical Neuropsychologist*, 33(2), 271-286. doi:10.1080/13854046.2018.1535662
11. Gronwall, D. and Wrightson, P. (1974). Delayed recovery of intellectual function after minor head injury. *Lancet*, 2(7881), 605-609. doi:10.1016/s0140-6736(74)91939-4
12. Hippmann, S., Klingner, R. and Leis, M. (2019). Digitization – Areas of Application and Research Objectives. In R. Neugebauer (Ed.), *Digital Transformation* (pp. 9-17). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
13. Lezak, M. D. (1984). Neuropsychological assessment in behavioral toxicology--developing techniques and interpretative issues. *Scand J Work Environ Health*, 10 Suppl 1, 25-29.
14. Libon, D. J., Baliga, G., Swenson, R. and Au, R. (2021). Digital Neuropsychological Assessment: New Technology for Measuring Subtle Neuropsychological Behavior. *J Alzheimers Dis*, 82(1), 1-4. doi:10.3233/jad-210513
15. Marra, D. E., Hoelzle, J. B., Davis, J. J. and Schwartz, E. S. (2020). Initial changes in neuropsychologists clinical practice during the COVID-19 pandemic: A survey study. *Clin Neuropsychol*, 34(7-8), 1251-1266. doi:10.1080/13854046.2020.1800098
16. Miller, J. B. and Barr, W. B. (2017). The Technology Crisis in Neuropsychology. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 32(5), 541-554. doi:10.1093/arclin/acx050
17. Parsons, T. and Duffield, T. (2020). Paradigm Shift Toward Digital Neuropsychology and High-Dimensional Neuropsychological Assessments: Review. *J Med Internet Res*, 22(12). doi:10.2196/23777
18. Pham, L., Harris, T., Varosanec, M., Morgan, V., Kosa, P. and Bielekova, B. (2021). Smartphone-based symbol-digit modalities test reliably captures brain damage in multiple sclerosis. *npj Digital Medicine*, 4(1), 36. doi:10.1038/s41746-021-00401-y
19. Rad, D., Demeter, E., Ignat, S. and Rad, G. (2020). Digitization of Everything, the world of 0s and 1s, emerging trends in psychological assessment. *Agora Psycho-Pragmatica*, 14(1).
20. Roelfsema, P. R., Denys, D. and Klink, P. C. (2018). Mind Reading and Writing: The Future of Neurotechnology. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(7), 598-610. doi:10.1016/j.tics.2018.04.001
21. Scarpina, F. and Tagini, S. (2017). The Stroop Color and Word Test. *Frontiers in Psychology*, 8(557). doi:10.3389/fpsyg.2017.00557
22. Singh, S. and Germine, L. (2021). Technology meets tradition: a hybrid model for implementing digital tools in neuropsychology. *International Review of Psychiatry*, 33(4), 382-393. doi:10.1080/09540261.2020.1835839 (2002). *Symbol digit modalities test: Manual* [

# KONUŞMA METİNLERİ

23. Spreij, L. A., Gosselt, I. K., Visser-Meily, J. M. A., Hoogerbrugge, A. J., Kootstra, T. M. and Nijboer, T. C. W. (2021). The journey is just as important as the destination—Digital neuropsychological assessment provides performance stability measures in patients with acquired brain injury. *PLOS ONE*, 16(7), e0249886. doi:10.1371/journal.pone.0249886
24. Spreij, L. A., Gosselt, I. K., Visser-Meily, J. M. A. and Nijboer, T. C. W. (2020). Digital neuropsychological assessment: Feasibility and applicability in patients with acquired brain injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 42(8), 781-793. doi:10.1080/13803395.2020.1808595
25. Woods, D. L., Wyma, J. M., Herron, T. J. and Yund, E. W. (2015). The Effects of Aging, Malingering, and Traumatic Brain Injury on Computerized Trail-Making Test Performance. *PLOS ONE*, 10(6), e0124345. doi:10.1371/journal.pone.0124345

## KEMİK İLİĞİ ÖDEMİ SENDROMUNDA MEDİKAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

MUHAMMED TAHA DEMİR

ATLAS ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL MEDİCİNE HOSPİTAL, ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ, İSTANBUL

### Giriş

Kemik iliği ödem sendromu (KİÖS), kemik doku ağrısı ve tanımlanmış bir neden olmadan artmış interstisyel sıvı ile karakterize, nadir görülen, kendi kendini sınırlayan bir durumdur.(1-5) Transient osteoporoz, transient kemik iliği ödemi, kemik iliği ödemi lezyonu, algodistrofi, transient KİÖS, reversibl erken osteonekroz, regional migratuar osteoporoz gibi isimlerle de anılır.(4) KİÖS'nin etiyojisi bilinmemektedir. D vitamini eksikliğine bağlı düşük sistemik kemik mineral yoğunluğu gibi metabolik rahatsızlıklarla ilgili durumlar, mikrotravma, gebelik (özellikle üçüncü trimester), siroz tip IV hiperlipoproteinemi ve elektromiyografik anormallikler ilişkili olabilir. Orak hücre anemisi, travma, kortikosteroid tedavisi, alkol, sigara, yağ metabolizması bozuklukları, romatizmal hastalıklar, C vitamini eksikliği kemoterapi ve radyoterapi risk faktörleri arasında yer alır.(4,8-10) Travma, osteokondral defekt, malignite, inflamasyon, enfeksiyon, nöropati, metabolik veya romatizmal hastalıklar, biyomekanik stres, osteonekroz, kompleks bölgesel ağrı sendromu, dejeneratif hastalıklar ve tarsal koalisyon gibi doğuştan edinilmiş durumlar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken durumlardır. Düşük prevalans ve spesifik olmayan semptomlar nedeniyle, doğru tanı sıklıkla gecikebilir. Bu gecikme kemik ağrısını şiddetlendirerek yaşam kalitesini bozabilir.(6) Klinik semptomların iyileştirilmesi ve Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de normalizasyon için doğal zaman süreci 3 ile 18 ay sürebilir.(5) BMES'de en sık tutulan bölgeler sıklık sırasına göre kalça, diz, ayak bileği ve ayak kemikleridir.(5) Çoğunlukla orta yaşlı erkekleri ve genç kadınları etkileyip erkeklerde 3 kat daha sık görülür.(7)

KİÖS dışında kemik iliği ödemi (KİÖ) mekanik, iskemik ve reaktif olarak 3 grupta sınıflandırılabilir. Mekanik KMÖ; bone bruse ve mikrokırık, stres ödemi ve kırıklarını içerir. İskemik KİÖ; transient osteoporoz, transient kemik iliği sendromu, kompleks bölgesel ağrı sendromu, osteonekroz, osteokondritis dissekans gibi patolojilerdir. Reaktif KMÖ; osteoartrit, postoperatif, tümörlere bağlı durumlar olarak sınıflandırılabilir.(11)

### Teşhis

BMES'li hastaların çoğunda günlük aktiviteleri sınırlayan şiddetli ağrı olabilir. Ağrılı bölgede şişlik ve hassasiyet gelişebilir. KİÖS 3 klinik aşamaya ayrılır. Faz 1 yaklaşık 1 ay sürer. Ağrı şiddetlenir ve işlev bozukluğu meydana gelir. Faz 2 ağrı maksimum şiddete ulaşır ve 1-2 ay sürer. Semptomların gerilediği faz 3 yaklaşık olarak 4 ay sürer.

Düz radyografiler tipik olarak faz 2'de osteopeni gösterir. Radyografiler kırıkları, artrit, maligniteyi ve osteomyeliti dışlayabilir. Bilgisayarlı tomografi düz radyografilerin hala normal olabileceği erken aşamalarda demineralizasyonu gösterebilir.

KİÖS'nin kesin tanısı klinik muayene ve MRG ile konur; MRG'deki değişiklikler semptomların başlamasından sonraki 48 saat içinde gözlemlenebilir.(7,10) MRG'deki kemik iliği ödem paterni, T1 ağırlıklı görüntülerde azalmış sinyal ve yağsız T2 ağırlıklı görüntülerde artmış sinyal görünümü vardır.

Kemik sintigrafisi, artmış lokal vaskülarizasyonu nedeniyle etkilenen bölgede tipik olarak radyopaterin alımını artırır. Kemik sintigrafisi, öncelikle BMES'in erken tespiti için kullanılır ve tipik olarak sendromu, genellikle semptomların başlamasından kısa bir süre sonra ve düz radyografik değişikliklerden önce başlar. Ancak kemik sintigrafisi BMES için spesifik değildir.(10,13)

KİÖS'li hastalarda laboratuvar sonuçları genellikle normaldir. Bazı durumlarda, hafif bir yüksek eritrosit sedimentasyon hızı kaydedilmiştir. D vitamini eksikliği ayak ve ayak bileğinin BMES'i ile ilişkili olabilir (5)



# KONUŞMA METİNLERİ

KİÖS patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Lipit metabolizmasındaki değişiklikler, tromboembolizm, düşük antitrombin III seviyesi, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 veya lipoprotein seviyelerinde artış, gebelerde azalmış fibrinoliz, arteriyolar veya venöz akışın tıkanması, vaskülitin neden olduğu kan damarı duvarlarında hasar olası sebepler arasında sayılabilir.(14-17)

KİÖ'deki ağrı, kemik iliğindeki duyu sinirlerinin tahriş veya bozulmasından kaynaklanabilir. Proksimal sinir kökü iskemisi denervasyonu ağrıya neden olabilir.(13)

## TEDAVİ

### A-KONSERVATİF TEDAVİ

BMES tedavisinin amaçları ağrıyı hafifletmek ve klinik seyri kısaltmaktır. BMES tipik olarak 3 ila 9 ay içinde hiçbir tedavi olmaksızın iyileşebilir. Tedavi ile iyileşme 12 aya kadar uzayabilir.(5) Semptomatik tedavide non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, ekstremiteye yük vermeyi kısıtlamak, yürüme botu, fizyoterapi, masaj terapisi uygulanır. (3,4,10)

### 1-iloprost

KİÖS ve osteonekrozun erken aşamaları, periferik aterosklerotik hastalıklar ve diyabetik anjiyopatinin neden olduğu iskemi tedavisinde kullanılabilen sentetik bir prostasiklin analogudur.(21) Iloprost, arteriyel ve venöz vazodilatasyonu artırır, kılcak geçirgenliği azaltır, trombosit agregasyon inhibisyonu, distal damar viskozitesini iyileştirme, oksijensiz radikallerin ve lökotrienlerin konsantrasyonlarını azaltarak mikro dolaşımı iyileştirir.(14) Prostasiklin reseptörlerinin aktivasyonu, enflamatuvar yanıtlara, ağrı hissine, trombosit agregasyonunun inhibisyonuna ve vazodilatasyona neden olabilir. Prostasiklin kemik yeniden şekillenmesinde, kemik rezorpsiyonunun güçlü bir inhibitörü olarak işlev gören bir araçtır.(14) Iloprost esas olarak skleroderma, iskemi, pulmoner hipertansiyon ve Buerger hastalığının tedavisinde kullanıldı. Orak hücre krizi, raynaud fenomeni ve sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklara bağlı oluşan kemik ağrılarında kullanılabilir. Ayrıca kalp, karaciğer, akciğer ve böbrek naklinden sonra kullanılan moleküllerindendir.(18,19) Gebelik, emzirme, varfarin veya heparin, gastrointestinal ülserler, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, unstabil angina gibi durumlarda kontrendikedir. Bu nedenle, iloprost ile tedaviden önce, kadınlarda hamilelik testi yapılır ve kalp anormalliklerini dışlamak için elektrokardiyogram dahil olmak üzere kardiyak durumun değerlendirilmesi önerilir.

Ayak ve ayak bileğinde KİÖS olan 23 hastada yapılan bir çalışmada 5 gün iloprost infüzyon tedavisi verilmiştir. Hastaların fonksiyonları olumlu gelişme göstermiş ancak ağrı skorları değişmemiştir. Tedaviden sonraki 3. ayda MRG, 23 hastanın 22'sinde ödemde tam gerileme gösterdi.(19)

Ayak ve ayak bileği iloprost ile tedavi edilen 10 hastanın başka bir çalışmada 5 ardışık gün boyunca infüzyon tedavisinin ilk birkaç gününden sonra ağrı hemen azaldı. (20) Bu çalışmada uygulama şekli ardışık 5 gün 5-6 saat intravenöz uygulamada iloprost dozu ilk gün 20 mg; ikinci gün, 30 mg; üçüncü ila beşinci gün, 40 mg olarak uygulandı. İlaç dozu yan etkiler için 20 mg azaltılarak uygulandı.

İloprost ile yan etkileri arasında hipotansiyon, aritmi, kanama, tromboembolizm, akut solunum sıkıntısı sendromu, pulmoner ödem ve sistemik şok klinik bulguları ile ilişkili alerjik reaksiyonlar sayılabilir. Küçük yan etkiler arasında kızarma, eritem, baş ağrısı, bulantı ve flebit bulunur.(21) Baş ağrısı, mide bulantısı, kızarma, öksürük veya uykusuzluk gibi yaygın olumsuz olayların tedavisi kısa süreli kesinti, doz azaltma, antiemetik ilaçlar içerebilir.(18)

### 2-Bifosfanatlar

Bu ilaç sınıfı, mevalonat yolunun hücre içi bileşenleri üzerinde etkili olan ve hücre içi proteinlerin osteoklastlardaki prenilenmesini önleyen güçlü antikatabolik ajanlardır. Bisfosfonat tedavisi revaskülarizasyon ve kemik oluşumuna neden olur.(20) Kemik iliği ödemi olan hastalarda pamidronat (intravenöz), klodronat (intravenöz) ve alendronat (oral) başarıyla uygulanabilir. Pamidronat ve klodronat, böbrek toksisitesini önlemek için uzun süreli yavaş intravenöz uygulamaya ihtiyaç duyar.

# KONUŞMA METİNLERİ

Alendronatların oral alımı intravenöz infüzyon yoluyla uygulamaya göre bazı klinik avantajlar sağlar ancak doz ayarlaması sıkı takip gerektirir. Günlük veya haftalık dozlama yönergelerine uymak elverişsiz olduğundan tedaviye uyumu geciktirebilir. Zayıf enteral emilim klinik yanıt elde etmeyi geciktirebilir. Ayak ve ayak bileği KIÖS'si olan 18 hastayı içeren bir çalışmada tüm hastalarda 8 hafta boyunca bot verildi. İyileşme göstermeyen 11 hastanın 9'una 5 mg zolendronik asit infüzyonu, 2 hastaya haftalık oral alendronat ile tedavi edildi. Hastalar oral yoldan ortalama 16 hafta sonra, intravenöz tedaviden 5,8 hafta sonunda semptomları hafifledi.(3)

Ibandronat azot içeren bifosfonat grubu ilaç olup, malignitelerde analjezik sağlayabilir. Hızlı intravenöz yolla ve 2-3 ayda bir uygulanabilir.(22) Bu nedenle, KIÖS ayaktan tedavisi için intravenöz ibandronat güvenli, etkili ve ekonomik bir seçenek olabilir.(6) Hipokalsemi riskini azaltmak için D vitamini ve kalsiyum takviyelerinin önemli olduğu düşünülmüştür. İlk ibandronat dozundan sonra klinik iyileşme göstermeyen ve MRI taramasında kemik iliği ödeminde azalma olmayan hastalarda ek ibandronat (1 veya 2 doz) alındı.(2) Yan etki olarak çene osteonekrozu, kas ağrısı, üveit, nefrokalsinoz ve böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Kontrendikasyonları arasında gebelik, hipokalsemi, şiddetli kronik böbrek hastalığı veya çene osteonekrozu vardır.(6,23) Ayak ve ayak bileği KIÖS'li iki hastada yapılan bir çalışmada, tedaviye bir doz ibandronat (4 mg intravenöz), 3 ay sonra isteğe bağlı ikinci bir doz (2 mg), kalsiyum (günde 1 g) ve D vitamini (günlük 800 IU) dahil edildi. Hastalar hızlı ağrısızdır ve tedavinin başlamasından 4 hafta sonra işe geri dönmüş yaptı.(22)

Zolendronik Asit kemik rezorpsiyonunu ve osteoklastik aktiviteyi inhibe eden oldukça güçlü bir bisfosfonattır. Ayrıca mineralleşmiş kemiğin osteoklastik rezorpsiyonunu ve kemiğe bağlanarak iskelet kalsiyum salınımını da engelleyebilir. Önceki 2 ila 3 ay içinde standart tedavilere (ekstremiteler üzerine ağırlık vermeme ve NSAID'ler) dirençli olan KIÖS tanısı konmuş 17 hastayı içeren bir çalışmada, hastalar zoledronik asit ile tedavi edildi. Bu hastaların 13'ünde 12 ay sonra ağrı görülmedi. İzlem sırasında zoledronik asit uygulamasına atfedilen ciddi yan etkiler bildirilmemiştir.(25)

### 3-Denosumab

Denosumab, osteoporoz tedavisi için bir insan monoklonal antikorudur. Osteoklastlar üzerindeki RANK reseptörleri ile etkileşimini inhibe etmek için RANKL'a bağlanarak hareket eder ve kemik emilimini azaltır. Denosumab'ın yeniden şekillenmeyi bifosfonatlardan daha etkili ve hızlı bir şekilde azalttığı ortaya konmuştur. Denosumab uygulamasından sonra kemik rezorpsiyonu önemli ölçüde azalırken, kemik oluşumu buna bağlı olarak azaltılarak kemik döngüsünde bir azalma görülmüştür. Denosumab uygulamasından önce ve sonra yeterli doz D vitamini ile tedavi edilmelidir. Genel olarak, denosumab enjeksiyonu güvenli gibi gözükse de kalsiyum serum düzeyleri tüm hastalarda tedaviden önce ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tedaviden sonra kontrol edilmelidir. Bu ilaç uygulamasında dengeli bir kalsiyum ve D vitamini homeostazının gereklidir. KIÖS'li 14 semptomatik hastayı içeren bir çalışmada 60 mg'lık tek bir doz denosumab uygulamasından önce haftada 200.000 IE D vitamini ile tedavi edildi. MRG taramaları denosumab tedavisinden önce 6 ila 12 hafta sonra yapıldı. kemik iliği ödemi 6 ila 12 hafta sonra hastaların % 50'sinde tamamen düzelmiş ve 6 hastada daha azaldı.(24)

### 4-D Vitamini

KIÖS'nin nedeni hala belirsiz olduğundan tedavide genel kabul görmüş bir kılavuz mevcut değildir. KIÖS'nin kemik döngüsünde bir artışla birlikte ortaya çıkmaktadır. D vitamininin dengeli kemik döngüsünü ve sağlıklı bir kemik mikro ortamını korumak için anahtar bir unsur olduğu iyi tanımlanmıştır. Son zamanlarda çok sayıda çalışma tedavi edilmemiş hipovitamin D'nin sadece osteoporoz, raşitizm ve osteomalazi gibi iyi bilinen hastalıklara neden olmadığını, çok sayıda kronik ve enfeksiyöz hastalıkta bir artış ve birçok ortopedik hastalık ile ilişkilidir.(26,27) Bir çalışmada 31 hasta ayak ve ayak bileği KIÖS ile tespit edildi. Hastaların % 84'ü düşük D vitamini seviyesine sahipti. Yetersiz D vitamini seviyelerinin, hastalığın gelişiminde ve seyrinde anahtar bir kofaktör olabileceğini düşünmektedirler. D vitamini takviyesi basit ve güvenlidir; bu nedenle, D vitamini takviyeleri kullanarak serum D vitamini seviyelerini düzeltmek, ayağın BMES'inin gelişimini ve seyrini etkileyebilir.(36)

### 5-Polisülfatlanmış Polisakkaritler

# KONUŞMA METİNLERİ

Polisülfatlanmış polisakarit son zamanlarda KİÖS de etkili bir tedavi olarak görülmektedir. Sistemik veya oral olarak verilen polisülfatlı polisakkaritlerin veya pentosan polisülfatın klinik semptomları iyileştirebileceği ve kemik iliği ödeminin boyutunu azaltabileceği ortaya çıkmıştır. Polisülfatlanmış polisakkaritlerin, kemik iliği ödem hücreleri tarafından üretilen ve ağrıyı destekleyen hücrel ve vasküler değişikliklerin ilk aracısı olduğu varsayılan lokal tümör nekroz faktörünü azaltabildiği gösterilmiştir.

## **Elektromanyetik Alan Tedavisi (Pulsed Elektromagnetic Field Therapy)**

Elektromanyetik alan (PEF) yaratılarak yapılan tedavide antiinflamatuar ve kemik onarımını arttıran etkiler ürettiği dolayısıyla serbest radikallerin üretimini azalttığı ve osteoblastların osteojenik aktivitesini uyardığı bildirilmiştir. Kemik iliği ödeminin artmış kemik döngüsü ile PEF tedavisi hastalığın doğal seyrini kısaltarak ağrıyı azaltır. Azalmış serbest radikallerin üretimi ile birlikte bir anti-enflamatuar etki indüklenir ve nötrofillerin membranı üzerine yerleştirilen A2A adenosin reseptörlerinin mevcudiyeti artar. Enflamatuar sitokinlerin (yani interlökin-1) eklem kırdağı üzerindeki katabolik etkilerini önler ve proteoglikanların sentezini motive eder. İn vivo olarak osteoartritin ilerlemesini sınırlar, kırdağı üzerinde anabolik etkilerle sitokin ekspresyonunu indükler ve sitokinlerin katabolik etkilerini önler. PEF'lerle tedavi, intravenöz iloprost veya ibandronat uygulamasına kıyasla maliyetler, riskler ve potansiyel yan etkiler ile ilgili belirgin avantajlar göstermiştir.(28,29)

## **B-CERRAHİ TEDAVİ**

KİÖS kendi kendini sınırladığı ve konservatif tedavilerin genellikle tatmin edici sonuçları olduğu için cerrahi tedavi gerekliliği azdır. Geçmeyen ağrısı olan hastalarda cerrahi tedavi düşünülebilir. Başlıca dekompresyon ve subkondroplastiyi içerir.

### **1-Core Decompression**

Semptomların hızlı ve tam olarak azaltılması için düşünülebilir. Düşük morbiditeye sahiptir. Ancak prosedür ekstremiteye yük vermeyi engelleme ve fizyoterapi gerektirir. Dekompresyon yönteminden sonra bildirilen ağrı azalması (ilgili alanda tünel açmak, basıncı azaltmaya ve kan akışını arttırmaya izin verir) KİÖS ağrısının artmış intramedüller basınçtan kaynaklanabileceği teorisini destekler.(14,15,30) Ayakta KİÖS'isi olan 10 hastanın analjezik ve ekstremita üzerine yük verdirilmemesine rağmen semptomları gerilemeyen hastaların 4'üne konservatif tedaviden sonra dekompresyon uygulandı ve semptomların hızla düzelmesi sağlandı.(30)

### **2-Subchondroplasty**

Subkondral bölgedeki süngerimsi kemiğin trabekülleri arasındaki boşluğa akabilir bir kalsiyum fosfat sentetik kemik boşluğu dolgu maddesinin enjekte edilmesi tekniğini tarif etmek için subkondroplasti terimi kullanılır. Kalsiyum fosfat, normal süngerimsi kemiğin kuvvetini ve gözenekliliğini taklit eder. Birkaç ay içinde, osteoklastlar veya osteoblastlar lokal kemiği yeniden modellemek için bu iskele benzeri maddeyi kullanabilir.(31,32)

# KONUŞMA METİNLERİ

## FEBRİL NÖTROPENİYE YAKLAŞIM

**TOLGA DOĞAN**

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

Febril nötropeni(FEN) 38.3 °C ateş olması veya 2 saat süren 38 °C ateş ile birlikte nötrofil < 500mm<sup>3</sup> olması veya nötrofil < 1000/mm<sup>3</sup> olup fakat ilk 48 saat içinde 500/mm<sup>3</sup>'ün altına düşme ihtimali yüksek olması olarak tanımlanabilir. FEN sıklıkla kanser kemoterapisi, bazen hedefe yönelik ve immünolojik tedaviler ile ilişkili olabilen ciddi bir komplikasyondur.

Febril nötropeni ile başvuran hastada öncelikle detaylı bir anamnez alınır. Hastanın önceden kullanmış olduğu antibiyotikler, cerrahi işlem öyküsü ve eşlik eden komorbid hastalıklar dahil olmak üzere hastanın ayrıntılı tıbbi öyküsü, yeni ortaya çıkan semptomlar sorgulanmalıdır. Ayrıntılı fizik muayene yapılır. Hastaya uygun tedavinin erken başlayabilmesi; enfeksiyonla ilişkili komplikasyon gelişme riskini önleyebilmek için FEN hastalarında olası tüm enfeksiyon odakları taranmalıdır. Kateterlerin giriş yerleri, beslenme yolları, orofarinks, gastrointestinal sistem, genito-üriner bölge ve solunum sisteminde enfeksiyon odağı için araştırılmalı. Solunum yolu enfeksiyonu belirtileri ve bulguları varsa göğüs radyografisi çekilmeli; burada amaç FEN hastalarında hızla ilerleyebilecek pnömوني dışlamaktır. Enfeksiyon odağı için şüphelenilen bölge için ilave radyolojik tetkik istenmelidir. İlişkili bölgelerde şüpheli enfeksiyon için idrar tahlili, balgam ve dışkı kültürleri alınmalı. En az 2 set kan kültürü alınması önerilir; 1 santral venöz kateterden ve 1 periferik venden. Ancak, santral venöz kateter mevcut değilse, ayrı damarlardan 2 set kültür alınabilir. Hemogramın yanında, serum kreatinin düzeyleri, kan üre azotu, elektrolitler, hepatik transaminaz enzimleri ve total bilirubin düzeyleri, c reaktif protein de takip ve tedavi planı açısından istenmelidir.

FEN hastalarında ataklar başlıca üç grupta değerlendirilmektedir:

1. Nedeni açıklanamayan ateş (FUO / NBA)
2. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon (KDI)
3. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon (MDI)

FEN hastalarında kültür pozitifliği yaklaşık %20'dir. Bu hastalarda en sık görülen enfeksiyöz etkenler sırasıyla; bakteriler %70-90, mantarlar %5-20, virüsler %2-5, parazitler %<1

FEN ile başvuran hastalar, uygun tedavinin belirlenmesi için başlangıç risk değerlendirmesinden geçirilir. Belirlenen risk seviyesine bağlı olarak, tedavinin uygulama şekli (oral veya intravenöz), tedavi süresi ve hospitalizasyon durumu (ayaktan veya yatırılarak) değişebilir. Hastalar nötropeni süresi, ANS(absolüt nötrofil sayısı) ölçümü, komorbidite varlığı, böbrek ve karaciğer yetmezlikleri, ilaç kullanımı ve FEN öyküsü dahil klinik kriterlere göre sınıflandırılır. En sık kullanılan risk değerlendirme ölçütlerinden biri MASCC skoru (The Multinational Association for Supportive Care in Cancer)'dur. MASCC skoru hasta febril atak geliştirdiğindeki kriterlere göre hesaplanır. Maksimum skor 26'dır. Skorun  $\geq$  21 olması komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük riski belirler. MASCC skoru, nötrofil sayısı 500/mm<sup>3</sup>'ün altında olmak koşulu ile nötropeni derinliği ve süresinden bağımsızdır.

MASCC Skorlamasında Kriterler:

- Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı – Asemptomatik 5 Puan – Hafif semptom 5 Puan– Orta derecede semptom 3 Puan – Ağır derecede semptom veya ölümcül 0 Puan
- Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı < 90 mmHg) 5 Puan
- KOAH olmaması 4 Puan
- Solid tümör veya hematolojik hastalığı olup önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması 4 Puan
- İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması 3 Puan
- Ateş başlangıcında hastane dışında olma 3 Puan
- Yaş < 60 2 Puan

# KONUŞMA METİNLERİ

IDSA (The Infectious Diseases Society of America) önerisi: Düşük riskli hastalar oral antibiyoterapi ile takip edilebilir. Düşük riskli hastalar; akut lösemi olmayıp nötropeninin yedi gün içinde düzelmesinin beklendiği, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının stabil olduğu, eşlik eden hastalığı veya organ yetmezliği olmayan, genellikle solid tümörü olan, hemodinamik olarak stabil, pnömoni, iv kateter, ciddi yumuşak doku enfeksiyonunun olmadığı hastalardır.

IDSA Önerisi: Yüksek riskli hastalar hastanede yatarak ampirik antibiyotik tedavisi almalıdır.

Yüksek riskli hastalar ise;

- Yedi günden uzun ve derin nötropeni beklenen
- Hipotansiyonu olan
- Gastrointestinal semptomları olanlar
- Yeni başlayan mental durum değişikliği
- İntravasküler kateter enfeksiyonu
- Yeni pulmoner infiltrat veya hipoksemi
- Kronik akciğer hastalığı
- Karaciğer yetmezliği (aminotransferaz >5 x normal)
- Böbrek yetmezliği (kreatinin klirensinin <30 ml/dk)
- Akut myeloid lösemi için indüksiyon kemoterapisi alanlar
- Allojenik kök hücre nakli olan

hastalar olarak özetlenebilir.

Febril nötropeni tıbbi acil bir durumdur. Nötropenik hastalarda enfeksiyonlar hızlı seyreder. Ateşli dönemin başlangıcında erken bakteriyel enfeksiyonlu hastaların infekte olmayan hastalardan ayırt edilmesi güçtür. Bu yüzden tüm nötropenik hastalara ateşin başlangıcından itibaren ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (mümkünse ilk 1 saat içinde) Tedavideki gecikme mortaliteyi ve hastanede yatış süresini arttırmaktadır. Hatta enfeksiyon ile uyumlu ateşsiz nötropenik hastalara da ateşli hastalardaki gibi antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Düşük riskli hastalar için önerilen tedavi, siprofloksasin ve amoksisilin klavulanat veya klindamisin ile oral kombine tedavidir. Tek ajan olarak kinolon (levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin) tercih edilebilir. Her ne kadar tek ajan tedavisi yan etki az olması ve hasta uyumu yüksek olmasından dolayı tercih edilebilir gözükse de Pseudomonas enfeksiyonlarına siprofloksasin kadar etkili değildir. FEN için florokinolon profilaksisi kullanan hastaya florokinolon ampirik tedavi olarak kullanılamaz. Ateş ve enfeksiyon belirtileri kötüleşen hastalar taburcu edilmeli ayaktan takip ediliyorsa hospitalize edilmelidir. Düşük riskli hastalarda rutin kullanım için ampirik antifungal tedavi önerilmemektedir.

Yüksek riskli hastalarda intravenöz ampirik antibiyotiklerle tedavi başlanmalıdır. Yüksek riskli hastada antibakteriyel tedavi seçerken;

1. Ünitedeki etken dağılımı ve direnç yapısı
2. Hastada dirençli mikroorganizma ile enfeksiyon olasılığı
3. Hastanın klinik durumunun ağırlığı gözetilmelidir

Antibiyotik başlarken kullanılan 2 farklı yöntem vardır: Eskalasyon ve De-eskalasyon. Birincil FEN atağında dirençli mikroorganizmanın nadir görüldüğü merkezlerde dirençli bakteri ile kolonizasyon yoksa, hasta da dirençli bakteri ile geçirilmiş enfeksiyon yoksa veya hastanın klinik tablosu ağır /komplike değilse antibiyotik seçimi yaparken eskalasyon yöntemi kullanılabilir(BII) Yani dar spektrumlu tedavi ile başlayıp yanıtı göre spektrumu genişletmek.

1. Antipsödomonal sefalosporinler (sefepim, seftazidim) ESBL sıklığı yüksek merkezlerde kullanılmamalı
2. Piperasilin-Tazobaktam
3. Tikarsilin-klavulanat

# KONUŞMA METİNLERİ

4. Sefaperazon-Sulbaktam
5. Piperasilin+Gentamisin

Birincil FEN atağında sıklıkla dirençli mikroorganizma görülen merkezlerde dirençli bakteri ile kolonizasyon varlığı varsa hastada dirençli bakteri ile geçirilmiş enfeksiyon öyküsü varsa veya hastanın klinik tablosunun ağır/komplike olması durumunda de-eskalasyon yöntemi kullanılır(BII). Geniş spektrumlu tedavi ile başlanıp yanıtla göre spektrumu daraltmak.

1. Tek başına karbapenem

Karbapenemin tek başına önerildiği durumlar şunlardır:

- Ağır hastalar (septik-şok tablosu) veya
- Dirençli gram negatif bakterilerle kolonizasyon veya geçirilmiş enfeksiyon veya
- Birincil FEN atağında ESBL üreten bakteri sıklığı yüksek ise

2. Antipsödomonal beta-laktam + aminoglikozit/kinolon

Aminoglikozit içeren kombinasyonlarının uygulanacağı durumlar:

- Ağır hasta (ağır sepsis veya septik şok vb)
- Dirençli nonfermentatif bakterilerle enfeksiyon riski yüksekse
- Kolonizasyon/enfeksiyon öyküsü, son bir ay içerisinde karbapenem kullanımı

3. Kolistin + beta-laktam ± rifampisin

4. Anti- Gram pozitif ajan (risk varsa) eklenebilir.

IDSA'nın klinik uygulama kılavuzlarını özetlersek antipseudomonal beta-laktam (sefepim), karbapenem (meropenem, imipenem veya cilastatin) veya piperasilin-tazobaktam içeren antibiyotik monoterapisini önerir. Enfeksiyon belirti ve bulguları olan ve ateşi olmayan hastalar da yüksek riskli hastalarla aynı rejimle ampirik olarak tedavi edilmelidir. Vankomisin ve gram-pozitif koklara karşı etkili diğer antibiyotikler FEN hastalarında standart ampirik antibiyotik tedavisi olarak önerilmemektedir. Bununla birlikte, bu ajanlar kateter ilişkili enfeksiyon şüphesi, cilt veya yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni, hemostatik instabilite veya antibiyotik direnci gibi hasta ilişkili bazı durumlarda başlangıç tedavisinde kullanılabilir.

Antibiyotiğe dirençli organizmalarla enfeksiyon riski taşıyan pozitif kan kültürü olan hastalar için tedavinin kültüre göre değiştirilmesi önerilir. Metisiline dirençli Staphylococcus aureus'tan şüpheleniliyorsa, ilk antibiyotik rejimi vankomisin, daptomisin veya linezolid içerecek şekilde değiştirilebilir. Vankomisine dirençli enterokok şüphesi linezolid veya daptomisin ilavesi gerektirir. Eğer geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten gram negatif bakterilerden şüphelenilir ise, hastalar karbapenemin erken kullanımından faydalanabilirler. Karbapenemaz üreten Klebsiella pneumoniae varlığından şüpheleniliyorsa, tedaviye erken dönemde polimiksin-kolistin veya tigesiklin eklenmesi uygundur. Penisilin alerjisi olan hastalara sefalosporin verilebilir, ancak hipersensitivite vakalarında siprofloksasin ve klindamisin veya aztreonam ve vankomisin önerilmektedir.

Günlük değerlendirmelerde enfeksiyona yönelik laboratuvar testleri, kültür ve antibiyogram testleri, ateş takibi ve tedavi toksisitesinin değerlendirilmesi gerekir. Hastada en az 48 saat boyunca ateşsiz olana, nötropeni (ANS>500 hücre/mikrolitre) stabil olana ve negatif kan kültürlerine sahip olana kadar tedaviye devam edilmelidir. Antibiyoterapi kesildiğinde hasta halen nötropenik ise 24-48 saat gözlem altında tutulmalı, ateş tekrarlar ise vakit kaybedilmeden kültürler alınıp tekrar tedavi başlanmalıdır. Eğer kültürlerde mikroorganizma üredi ise: duyarlılık sonucuna göre tedavisi yeniden düzenlenmelidir. Enfeksiyon odağı tespit edilen hastalar için tedavi süresine organizma ve enfeksiyon bölgesine göre karar verilir, tedavi nötropeninin düzelmesine kadar devam etmelidir.

Ampirik antifungal tedavi, geniş spektrumlu bir antibakteriyel rejimden 4-7 gün sonra ateş yüksekliği devam ederse veya ateş kaynağı bulunmayan yüksek riskli hastalarda düşünülmelidir.Klinik olarak unstabil (sürekli ateş, en-

# KONUŞMA METİNLERİ

feksiyon belirtileri veya pozitif kan kültürleri) olan hastalara geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verilmelidir. Herhangi bir komplikasyon gelişmeden 5-7 gün boyunca ateşsiz olanlar, ANS>500 hücre/mikrolitre olan hastalarda tedavi kesilebilir. Akut lösemili hastalar ve yakın zamanda yüksek doz sitotoksik kemoterapi alanlar gibi yüksek riskli hastalar 10 güne kadar veya nötropeni düzeline kadar tedavi edilmelidir.

FEN profilaksi için antibiyotik standart kemoterapi alan solid tümörlü hastalarda önerilmez. Komplikasyon gelişimi için yüksek risk taşıyan ve 7 günden uzun süre derin nötropenide ANS<100 olması beklenen hastalarda antibakteriyel profilaksi için florokinolonlar kullanılır. Kandidial fungal enfeksiyon gelişimi için yüksek riskli olan hastalara (Allojenik hematopoetik kök hücre nakli, akut lösemi yoğun remisyon indüksiyon tedavisi, kurtarma-indüksiyon kemoterapisi gibi) olan hastalara antifungal profilaksi önerilmelidir. FEN riski yüksek olan hastalara hastanede yatış ve tedavi süresini kısaltmak, intravenöz antibiyotik kullanımı risklerini azaltmak için G-CSF profilaksisi başlanmalıdır.

Sonuç olarak febril nötropeni sadece onkolojik veya hematolojik bir acil değildir tedavi edilmediği takdirde yüksek mortalitenin eşlik ettiği genel tıbbi bir acildir. Bu yüzden tanı erken koymalı, hemen kültürler alınmalı, risk gurubuna göre ayaktan veya yatarak ampirik antibiyotik hemen başlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer Related Infections, version 1. 2021
2. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v111-v118
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56-e93..
4. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4) European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance,, Haematologica 2013;98(12): 1826-35
5. Taplitz RA, Kennedy EB, et al; Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018;36(14):1443. Epub 2018 Feb 20.

# KONUŞMA METİNLERİ

## SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ KULLANIMINDA GELİŞEN ÖGLİSEMİK DİYABETİK KETOASİDOZ

UĞUR KIMYON

GAZİOSMANPAŞA E.A.H.DAHİLİYE KLİNİĞİ

Diyabetik ketoasidoz (DKA), yaygın olarak diabetes mellitusun (DM) yaşamı tehdit eden akut bir komplikasyonu olarak bilinir. Esas olarak tip 1 DM'li hastalarda görülür; ancak enfeksiyon, travma veya akut koroner sendrom gibi herhangi bir akut hastalık da tip 2 DM'de DKA'yı tetikleyebilir. Hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketonemi ile triadı tamamlayan DKA tanısında ayırıcı bir özelliktir(1,2).

Öglisemik DKA, normale yakın plazma glukozu veya daha hafif derecede hiperglisemi ile birlikte ketoasidoz (pH <7.3 veya serum bikarbonat <18 mmol/L) olarak tanımlanır(3,4). Hipergliseminin olmaması, altta yatan DKA'yı gizleyebilir ve özellikle acil serviste daha kötü sonuçlarla ilişkili olabilecek tanısız zorluk yaratır.

Öglisemik DKA'da, poliüri ve polidipsinin belirgin olmaması nedeniyle dehidratasyon da az görülür. Hastalar bunun yerine ketonemi ve eşlik eden ketoasidoz nedeniyle halsizlik, iştahsızlık ve takipne ile başvurabilirler(4).

Öglisemik DKA ilk olarak 1973 yılında Munro ve ark. (5) tarafından tip 1 DM hastalarında tanımlanmıştır. Öglisemik DKA, DKA ile başvuruların %2,6 ila %3,2'si arasında değişen bir insidans ile nadir görülen bir tanıdır(6,7). Sodyum/glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörlerinin DM yönetiminde kullanılmaya başlanmasıyla, öglisemik DKA(8,9) ile ilgili yayınlanmış vaka raporlarında veya serilerinde bir artış olmuştur. Öglisemik DKA'nın diğer yaygın nedenleri hamilelik ve uzun süreli açlıktır.

### PATOFİZYOLOJİ

DKA'nın patofizyolojisinin, göreceli veya mutlak insülin eksikliği ve beraber glukagon, kortikosteroid, katekolamin veya büyüme hormonu gibi karşı düzenleyici hormonların fazlalığı ile karakterize olması zaten çok iyi bilinmektedir(1). Hormonal dengesizlik, glikojenolizi, hepatik glukoneogenezi artırarak ve glukozun periferik kullanımını azaltarak hiperglisemiye neden olur. Ayrıca yağ dokusunda lipoliz ve amino asitlerin proteoliziyle serbest yağ asidi mobilizasyonundan glukoneogenezi ve ketogenezi destekler(1). Keton cisimleri (beta-hidroksibütirat, asetoasetat ve aseton) metabolik asidozdan sorumludur, glikozüri ve ozmotik diürez yoluyla hiperglisemi ise dehidratasyon ve hipovolemiye neden olur.

Karbonhidrat eksikliği, öglisemik DKA'nın patofizyolojisinde çok önemli bir role sahipken, insülin eksikliği veya insülin direnci nispeten küçük ve ikincildir. Bununla birlikte, karşı düzenleyici hormon üretimi azalmaz, glukagon/insülin oranının artmasına neden olur ve hepatik glukoneogenez ve periferik glukoz kullanımında önemli bir değişiklik olmaksızın ketogenezi tetikler(3,4,10). Öglisemik DKA'yı hızlandıran nedenler arasında, açlık veya uzun süreli fiziksel aktivite nedeniyle tükenmiş hepatik glikojen depoları ve dolayısıyla bozulmuş glikojenoliz bulunur(3,10). Artan glukagon ayrıca lipid oksidasyonunu teşvik eder, hücre içi glukoz oksidasyonunun azalması nedeniyle glikoliz ara maddeleri mevcut olmadığında asetil-CoA ve keton cisimleri üretir. Azalmamış ketonemi ve glikozüri (genellikle SGLT-2 inhibitörleri ile görülür) öglisemik (veya hipoglisemik) DKA'ya katkıda bulunur(4,8). Öglisemik DKA'nın üç yaygın nedeni SGLT-2 inhibitörü kullanımı, hamilelik ve uzun süreli açlıktır.

### SGLT-2 İNHİBİTÖRÜ KULLANIMI

SGLT-2 inhibitörlerinin Tip 2 DM'deki önemleri, majör olumsuz kardiyovasküler olaylara karşı koruma ve kalp yetmezliği ve ölüm nedeniyle hastaneye yatışların azalmasını öneren klinik çalışmalardan kaynaklanmaktadır(11). Ek avantajları ise hiperglisemi üzerindeki etkisinin yanı sıra, orta derecede kilo kaybı ve daha düşük sistolik kan basıncı sağlamasıdır(11,12).

SGLT-2 inhibitörleri, glomerül tarafından filtrelenen glukozun çoğunun (%80-%90) yeniden emilmesinden sorumlu



# KONUŞMA METİNLERİ

olan proksimal renal tübülde bulunan SGLT-2 yardımcı taşıyıcısını bloke ederek etki eder. Glukozüriye ve bunun sonucunda kan plazma glukoz konsantrasyonunun düşmesine yol açar(13,14). Duyarlı bireylerde DKA'yı presipite eden kesin mekanizma, glukozüri (bir karbonhidrat açığı durumuna neden olur), hacim azalması ve dehidratasyon ile birlikte ozmotik diürezisi içerir(8,13). Karbonhidrat eksikliği ve hipovolemi glukagon salınımını teşvik eder, glukagon/insülin oranını artırır ve öglisemi ile ketogenezi tetikler. Diğer faktörler arasında SGLT-2 inhibitörlerinin pankreas alfa hücreleri üzerindeki doğrudan etkisi, glukagon salınımına neden olması ve böbreklerden keton cisimlerinin atılımını inhibe etmesi sayılabilir(15,16).

SGLT-2 inhibitörlerinin yaygın kullanımı ile beraber DKA'ı konu alan yayınlarda artış olmuştur (8). Kanada'da yapılan büyük ölçekli çok merkezli kohort çalışmasında, tip 2 DM'de SGLT-2 inhibitörleri ile DKA'nın insidansı bir yılda 1000 hastada 1.40 (1.29- 1.53) olarak hesaplanmıştır. Yine aynı çalışmada SGLT-2 inhibitörleri ile DKA riski, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörlerinden yaklaşık üç kat daha yüksek saptanmış. Üç SGLT-2 inhibitörünün hepsinde DKA riskinde artışın gözlenmesi, bu durumun sınıf yan etkisi olduğunu düşündürmüştü ve kanagliflozinin (risk oranı 3.58) bu grup ilaçlar arasında en yüksek riske sahip olduğu saptanmış(17). Gıda ve İlaç İdaresi'nin SGLT-2 inhibitörleri ile DKA insidansına ilişkin advers olay raporlama sisteminin analizlerinde, bu grup ilaçlarda yedi kat artmış risk olduğu ve rapor edilen DKA vakalarının yaklaşık üçte ikisinin öglisemik olduğu saptanmış(18). Belirgin insülin yetmezliği veya tip 1 DM olan hastalarda riskin daha yüksek olduğu görülmüştü. (8,13). Bu nedenlerle Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi SGLT-2 inhibitörleri ile gelişebilen DKA riskine karşı uyardı ve tip 1 DM için SGLT-2 inhibitörü kullanımını onaylamadı(19).

SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda öglisemik DKA'yı tetikleyen faktörler şunlardır; İnsülin dozlarının aşırı azaltılması (> %50) veya atlanması, insülin pompası yetmezliği veya arızası, düşük karbonhidrat diyeti, glukagon benzeri peptid 1 agonistleri gibi diğer ilaç kombinasyonlarının neden olduğu bulantı ve kusma, aşırı alkol alımı, miyokardiyal enfarktüs gibi akut stresli durumlar, kalp yetmezliği, enfeksiyonlar veya ateş, travma ve cerrahi(8,20). Ayrıca yeni başlangıçlı bir DM'de hiperglisemi mekanizmasını saptamadan verilen SGLT-2 inhibitörü tedavisi, teşhis edilmemiş bir tip 1 DM'de DKA'yı hızlandırabilir(21).

Öglisemik DKA riski, tip 1 DM'de, SGLT-2 inhibitörü kullanımında ve bariatrik cerrahi sırasındaki uzamış perioperatif açlıkta daha yüksektir(22,23). Bariatrik cerrahi geçiren hastalar; perioperatif yetersiz karbonhidrat diyeti ve uzamış açlık nedeniyle DKA'ya yatkındır(4,24).

Öglisemik DKA, akut pankreatit(25), sepsis(26,27) kokain intoksikasyonu(28), insülin pompası yetmezliği(28) ve gastroparezi(29) gibi diğer durumlarla birlikte nadiren bildirilmiştir.

## TANI

Öglisemik DKA, yaşamı tehdit eden akut bir tıbbi acil durumdur. Hipergliseminin olmaması, acil serviste veya yoğun bakım ünitesinde öglisemik DKA tanısını geciktirmektedir(3,4). Ancak, öglisemik DKA bir dışlama tanısıdır ve yüksek anyon açıklı metabolik asidozun diğer nedenleri dışlanmalıdır(3). Yüksek anyon açıklı metabolik asidozun yaygın nedenleri alkol zehirlenmesi (aşırı etanol veya metanol veya polietilen glikol gibi toksik alkoller), sepsis, laktik asidoz, aşırı dozda ilaç (salisilat ve trisiklik antidepresanlar) ve böbrek yetmezliğidir. Diğer ayırıcı tanılar arasında alkolik ketoasidoz, kronik karaciğer hastalığı, açlık ketozu ve glikojen depo hastalığı yer alır.

Kronik alkolizmi olan hastalarda alkolik ketoasidoz görülür(3,6). Hasta kronik karbonhidrat eksikliği durumunda ve kalori için alkole bağımlıdır. Alkol tüketememeye neden olabilecek herhangi bir akut hastalık ketonemi ve ketoasidoz tetikler. Sunum, gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma veya karın ağrısı), metabolik asidoz ve ketonemi ile öglisemik DKA'ya benzer. Bazı yazarlar alkolik ketoasidozun öglisemik DKA'nın bir alt tipi olduğunu düşünmektedir(3,6). Artmış glukagon/insülin oranı ile patofizyoloji de benzerdir. Artmış glukagon/insülin oranı ile patofizyoloji de benzerdir. Bununla birlikte, aşırı alkol tüketimi, diyabetik olmayan ve öglisemi yerine hipoglisemi öyküsü, alkolik ketoasidoz teşhisine yardımcı olur(30). Alkolik ketoasidozdaki keton cisimleri ağırlıklı olarak β-hidroksibutirattır (asetoasetat yerine), rutin idrar şerit testinde saptanamaz(31). Alkolik ketoasidoz şüphesi olan durumlarda ketonemi tespiti için serum ketonları kullanılmalıdır.

# KONUŞMA METİNLERİ

Laktik asidozun eşlik ettiği veya etmediği sepsis(26,27), öglisemik DKA'yı gizleyebilen acil bir durumda sık görülen bir prezentasyondur. Serum ketonlarının olmadığı yüksek laktat seviyeleri sepsis tanısında yardımcı olur.

DM ve ilişkili risk faktörleri olan bir hastada açıklanamayan yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, öglisemik DKA şüphesini artırmalıdır. Gebelik, ameliyat, açlık, enfeksiyonlar ve SGLT-2 inhibitörleri gibi risk faktörlerinin ayrıntılı öyküsü değerlendirilmelidir.

Laboratuvar testleri olarak serum ve idrar ketonları, elektrolitler (kalsiyum ve magnezyum dahil), glikoz, böbrek fonksiyonu (kreatinin, kan üre azotu), kan gazı analizi (venöz veya arteriyel), laktik asit bakılmalıdır. Göğüs radyografisi ve elektrokardiyogram da istenmelidir. Enfeksiyon öyküsü ve semptomları olan hastada lökositoz, prokalsitonin ve laktat yüksekliği ile beraber organ disfonksiyonu tablosu görülmesi, sepsis ve septik şok ayırıcı tanısında yardımcı olur.

## TEDAVİ

Tedavi DKA'daki ile aynı prensiplere dayanmaktadır (1); insülin , sıvı tedavisi, elektrolit tedavisidir. Asidoz, glukoz ve elektrolitler için laboratuvar takibi DKA yönetimine benzer olmalıdır.

Öglisemik Diyabetik Ketoasidoz tablosunu engellemek için; SGLT-2 inhibitörleri reçete edilen hastalara DKA'nın risk faktörleri anlatılmalıdır. Tip 1 DM'de SGLT-2 inhibitörlerinin endikasyon dışı kullanımı, daha düşük bir dozla başlanarak, kişiselleştirilmiş insülin azaltma rejimi ve karbonhidrat alımı konusunda hasta eğitimi ile yakın takip ile yapılmalıdır(8,20). "Hastalık günleri" ve diğer yaşam tarzı değişiklikleri konusunda hasta eğitimi esastır ve hem tip 1 hem de tip 2 DM'li hastalarda yapılmalıdır(8). Enfektif ya da organik ek bir hastalık gelişmesi veya ateşli, uzun süreli egzersiz, açlık veya aşırı alkol alımı sırasında SGLT-2 inhibitörlerine ara verilmesi konusunda eğitim yapılmalıdır. Ayrıca planlanan ameliyattan 3-4 gün önce ilaç kesilmeli ve insülin rejimi buna göre ayarlanmalıdır(8,20).

Öglisemik DKA, acil serviste daha kötü sonuçlarla gözden kaçan bir tanı olabilir. DM'li bir hastada metabolik asidoz ve risk faktörleri varlığında hiperglisemi olmasa bile ketonemi açısından değerlendirilmelidir. SGLT-2 inhibitörü alan hastalar, DKA risk faktörleri ve bu durumlardaki ilaç kullanımı açısından eğitilmelidir.

## KAYNAKÇA

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1335-1343
2. Islam T, Sherani K, Surani S, Wakil A. Guidelines and controversies in the management of diabetic ketoacidosis - A mini-review. World J Diabetes 2018; 9: 226-229
3. Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Review. Curr Diabetes Rev 2017; 13: 315-321
4. Barski L, Eshkoli T, Brandstaetter E, Jotkowitz A. Euglycemic diabetic ketoacidosis. Eur J Intern Med 2019; 63: 9-14
5. Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan LJ. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. Br Med J 1973; 2: 578-580
6. Yu X, Zhang S, Zhang L. Newer Perspectives of Mechanisms for Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. Int J Endocrinol 2018; 2018: 7074868
7. Jenkins D, Close CF, Krentz AJ, Nattrass M, Wright AD. Euglycaemic diabetic ketoacidosis: does it exist?
8. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, Yale JF. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. Clin Ther 2016; 38: 2654-2664
9. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. Pharmacotherapy 2017; 37: 187-194
10. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Euglycemic Ketoacidosis. Curr Diab Rep 2020; 20: 25
11. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary

# KONUŞMA METİNLERİ

- prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019
12. Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, Heerspink HL, Wong MG, Ninomiya T, Wada T, Perkovic V. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 1237-1250
  13. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38: 1687-1693
  14. Packer M. SGLT2 Inhibitors Produce Cardiorenal Benefits by Promoting Adaptive Cellular Reprogramming to Induce a State of Fasting Mimicry: A Paradigm Shift in Understanding Their Mechanism of Action. *Diabetes Care* 2020; 43: 508-511
  15. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, Broedl UC, Woerle HJ. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124: 499-508
  16. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévenet J, Beaucamps C, Delalleau N, Popescu I, Malaisse WJ, Sener A, Deprez B, Abderrahmani A, Staels B, Pattou F. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med* 2015; 21: 512-517
  17. Douros A, Lix LM, Fralick M, Dell'Aniello S, Shah BR, Ronksley PE, Tremblay É, Hu N, Alessi-Severini S, Fisher A, Bugden SC, Ernst P, Filion KB. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis: A Multicenter Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020; 173: 417-425
  18. Blau JE, Tella SH, Taylor SI, Rother KI. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33
  19. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. December 2015
  20. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, Ferrannini E, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, LeRoith D, Umpierrez GE, Weir MR. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the association of sgl-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocr Pract* 2016; 22: 753-762
  21. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: An updated review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2018
  22. Dowsett J, Humphreys R, Kronos R. Normal Blood Glucose and High Blood Ketones in a Critically Unwell Patient with T1DM Post-Bariatric Surgery: a Case of Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *Obes Surg* 2019; 29: 347-349
  23. Iqbal QZ, Mishiyev D, Zia Z, Ruggiero RA, Aftab G. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Use Post-Bariatric Surgery: A Brief Review of the Literature. *Cureus* 2020; 12: e10878
  24. Ashrafian H, Harling L, Toma T, Athanasiou C, Nikiteas N, Efthimiou E, Darzi A, Athanasiou T. Type 1 Diabetes Mellitus and Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg* 2016; 26: 1697-1704
  25. Thawabi M, Studyvin S. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis, a Misleading Presentation of Diabetic Ketoacidosis. *N Am J Med Sci* 2015; 7: 291-294
  26. Lucero P, Chapela S. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in the ICU: 3 Case Reports and Review of Literature. *Case Rep Crit Care* 2018; 2018: 1747850
  27. Abu-Abed Abdin A, Hamza M, Khan MS, Ahmed A. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in a Patient with Cocaine Intoxication. *Case Rep Crit Care* 2016; 2016: 4275651
  28. Rawla P, Vellipuram AR, Bandaru SS, Pradeep Raj J. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017
  29. Legaspi R, Narciso P. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Due to Gastroparesis, A Local Experience. *J Ark Med*

# KONUŞMA METİNLERİ

Soc 2015; 112: 62-63

30. Suzuki K, Tamai Y, Urade S, Ino K, Sugawara Y, Katayama N, Hoshino T. Alcoholic ketoacidosis that developed with a hypoglycemic attack after eating a high-fat meal. *Acute Med Surg* 2014; 1: 109- 114
31. McGuire LC, Cruickshank AM, Munro PT. Alcoholic ketoacidosis. *Emerg Med J* 2006; 23: 417-420

# 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).

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).

# KONUŞMA METİNLERİ

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 tespitinde 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 inmeye bağlı 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 altta 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<sup>+</sup>), potasyum (K<sup>+</sup>) 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).

# KONUŞMA METİNLERİ

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):

- 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



# KONUŞMA METİNLERİ

(2,8,32). Sonuç olarak, ritim kontrolünün hız kontrolüne üstün olduğu gösterilmediğinden AF'si bulunan çoğu yaşlı hastada (hastaların önemli bir kısmını oluştururlar) önerilen tedavi stratejisi hız kontrolü olmaktadır (2,33). Bir çok hastada ritim kontrolünün hız kontrolüne göre avantajının olmamasının nedeni bir çok AAI'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 digoksendir (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 AAI'lerde yüksek (yükleme) dozlar gerekir; anestezi gerektirmez, ancak elektriksel kardiyoversiyondan daha az etkilidir, AAI toksisiteleri de bir faktör olabilir.

AF'nin altta yatan nedenini tedavi etmez, bu yüzden de birçok hastada AF'nin tekrarlama 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 tekrarlama önlemek için bir hastada normal sinüs ritmini devam ettirmek amacıyla AAI'ler uygulanabilir.

AAI seçimi hastanın komorbiditelerine dayalıdır, tedavi kılavuzlarında öneriler sunulmaktadır.

## Ablasyon

Antiaritmik ilaçlar ritim 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 yanı sıra 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 birçok 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.

## Tedavi Kılavuzları

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 (AAI) 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 AAI tedavisine gerek duyar.

Rekürren paroksizmal AF’ye yönelik ACC/AHA/ESC tedavi önerileri AF ile bağlantılı semptomların derecesine bağlıdır (2):

# KONUŞMA METİNLERİ

- Hastalarda hafif semptom varsa, ritim kontrolü için AAİ gerekemeyebilir.
- 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.

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 önerilerinin göstermektedir. Ciddi semptomları olmayan rekürren persistan AF hastaları AAİ'lere gerek duymayabilir, onun yerine sadece antikoagülasyon ve gerektiğinde hız kontrolü gerekebilir (2).

Kısıtlayıcı semptomları bulunan hastalar antikoagülasyon, gerektiğinde hız kontrolü ve AAİ'nin ardından kardiyoversiyonla tedavi edilebilir (2); hastalar semptomatik kalmaya devam ederse veya AAİ 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), arteriyel 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, direk 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 günceli 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.

# KONUŞMA METİNLERİ

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 Stroke 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, Kiotseoglou A, Jahangiri M, Camm J. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2009;157(2): 243-252.
24. Veenhuyzen GD, Simpson CS, Abdollah H. Atrial fibrillation. *CMAJ.* 2004;171(7):755-760.
25. Viswanathan MN, Page RL. Pharmacological therapy for atrial fibrillation: current options and new agents. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18(4):417-431.
26. Khairy P, Nattel S. New insights into the mechanisms and management of atrial fibrillation. *CMAJ.*

# KONUŞMA METİNLERİ

2002;167(9):1012-1020.

27. Marieb EN. Essentials of Human Anatomy & Physiology. 9th ed. San Francisco, CA: Pearson Benjamin Cummings; 2009.
28. Rho RW, Page RL. Asymptomatic atrial fibrillation. Prog Cardiovasc Dis. 2005;48(2):79-87.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Multaq® (dronedronone) tablets [package insert]. Bridgewater, NJ: sanofi-aventis U.S. LLC; March 2011.
36. Lee AM, Melby SJ, Damiano RJ Jr. The surgical treatment of atrial fibrillation. Surg Clin North Am. 2009;89(4):1001-1020. 57
37. 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.
38. 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.
39. Bauer KA. New anticoagulants. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;450-456.
40. Pradaxa® (dabigatran etexilate mesylate) capsules for oral use [package insert]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals; March 2011.
41. Xarelto® (rivaroxaban) tablets, for oral use [package insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc; November 2011.
42. COUMADIN® (warfarin sodium) [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; January 2010.
43. 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.
44. Pradaxa® [summary of product characteristics]. Ingelheim am Rhein, Germany: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG; March 2008.
45. Lovenox® (enoxaparin sodium injection) for subcutaneous and intravenous use [package insert]. Bridgewater, NJ: sanofi-aventis U.S. LLC; April 2011.
46. Fragmin® (dalteparin sodium injection) for subcutaneous use [package insert]. Woodcliff Lake, NJ: Eisai Inc; October 2010.
47. Arixtra® (fondaparinux sodium) solution for subcutaneous injection [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; October 2010.
48. PLAVIX® (clopidogrel bisulfate) tablets [package insert]. Bridgewater, NJ: Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership; May 2011.
49. 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. Inno-

# KONUŞMA METİNLERİ

- hep® (tinzaparin sodium injection) for subcutaneous use only [package insert]. Summit, NJ: Celgene Corporation; November 2009.
50. Activase® (alteplase) [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; December 2005.
  51. Tortora GJ, Derrickson B. Principles of Anatomy and Physiology. 12th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2009.
  52. 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, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray 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.
  53. 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.
  54. 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.
  55. 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.
  56. 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

## ROTATOR MANŞET YARALANMALARINA EŞLİK EDEN HUMERUS BAŞI KİSTİK DEĞİŞİKLİKLERİNİN MR İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UMUT HASAN KANTARCI

KAVRAM SAĞLIK HİZMETLERİ MESLEK YÜKSEKOKULU, TIBBİ HİZMETLER VE TEKNİKLER BÖLÜMÜ/TIBBİ GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

### Amaç:

Rotator manşet , omuzda glenohumeral eklemin stabilitesini korurken geniş bir hareket aralığına izin veren bir grup kasa ait tendonun ortak adıdır[1]. Rotator manşeti oluşturan kaslardan supraspinatus, infraspinatus, ve teres minör kaslarının tendonları humerus tuberculum majus kısmına tutunurken, subscapularis tendonu tuberculum minusa tutunur[2]. Tendon kemik bileşkesi komşuluğunda subkortikal kistik değişiklikler normal omuzlarda ve rotator manşet yaralanmalarına eşlik eder şekilde sıklıkla MR görüntülerde saptanmaktadır[3]. Bu kistlerin akut-kronik travmalara mı bağlı olduğu yada yapısal mı olduğu literatürde tartışma konusudur. Kistlerin varlığının ise kemik dokuyu zayıflatabileceği ve tendon yaralanmalarına zemin oluşturabileceği düşünülmektedir. Bunu yanında var olan kistler ve rotator manşet yaralanmasına yatkınlık oluşturabilecek diğer anatomik faktörler bir arada da olabilir[4]. Bu çalışmada rotator manşet yırtıklarında saptanan kistik değişikliklerin yer ve/veya boyut açısından normal omuzlardakinden farklı olabileceği düşünülerek; bu kistik değişiklikler ile rotator manşet bütünlüğü arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem:

Çalışmaya Ocak 2019 - Temmuz 2020 tarihleri arasında omuz ağrısı nedeniyle değerlendirilen ve MR görüntüleri elde olunan hastalar dahil edilmiştir. Bilinen operasyon öyküsü olan, romatolojik hastalığı olan ve kırık öyküsü olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm MR incelemeleri ekstremite sarmalı kullanılarak Philips Achieva 1.5T (Philips Healthcare System) MR cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Omuz MR görüntüleri T1,T2 ve PD koronal aksiyel ve sagittal planlarda elde olunmuştur. MRI sekansları şu şekilde elde edilmiştir: : T1 Coronal TE: 12 TR:752, PD Sagittal TE: 48 TR: 3100, PD Aksiyel TE:22 TR: 2870, T2 Coronal TE:22 TR: 2240.

MR görüntülerinde humerus başında yerleşim gösteren, 2 mm'den büyük, T1 ağırlıklı görüntüde düşük sinyalli, T2 ağırlıklı görüntüde yüksek sinyalli, en az 2 farklı kesit düzleminde görülen yuvarlak veya oval olarak görülen lezyonlar kistik değişiklik olarak tanımlanmış ve kist boyutları en geniş yerinden milimetre cinsinden ölçülmüştür.

Kistik değişikliklerin yeri tuberculum majus superior-orta-inferior yüzü, tuberculum minus, humerus başı ve anatomik boyun olarak belirlenmiştir (Resim1). Tuberculum majus'un tanımlanan 3 ayrı yüzeyi koronal-oblik kesitlerde değerlendirilmiştir. Rotator manşet tendonunun patolojisi normal , kısmi yırtılma ve tam yırtılma olarak sınıflandırılmıştır.

Rotator manşet patolojileri olanlarda ki-kare testi kullanılarak kistik değişikliklerin insidansı ve anatomik yerleşimi karşılaştırılmıştır. Kistik değişikliklerin boyutları, two-sample t-test kullanılarak manşet yırtığı olan ve olmayan omuzlar arasında ve varyans analizi kullanılarak farklı lokasyonlar arasında karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık  $p<0.05$  olarak belirlenmiştir.

### Bulgular:

Çalışmada, 278 hastaya ait 290 omuz MR görüntüleri incelenmiştir. Hastalardan 218'u erkek (225 omuz), 60'i kadın (65 omuz) olup hastaların yaş ortalaması 44(13-77) saptanmıştır.

MR görüntülerinde 137 (%47.2) omuzda rotator manşet yırtığı görülmezken, 153 (%52.8) omuzda yırtık saptanmıştır. Yırtık saptanan olguların 71'inde tam kat, 82'sinde kısmi yırtık görülmüştür. 153 yırtığın 94'ünde sadece

# KONUŞMA METİNLERİ

supraspinatus tendonunda, 38'inde hem supraspinatus hem infraspinatus tendonunda, 16'sında supraspiatus, infraspinatus ve subscapularis tendonlarının üçünde birden yırtık saptanmıştır.

Kistik değişiklikler 108 (%37.2) omuzda görülmüştür. Bu kistler manşet yırtığı olmayan olgularda 27/137 oranında ve manşet yırtığı olan olgularda 81/153 oranında saptanmıştır. Kistik değişikliğin eşlik ettiği manşet yaralanması olgularının 39'unda kısmi yırtık saptanırken 42'sinde tam kat yırtık saptanmıştır.

Hiçbir omuzda alt yüzey veya boyun kesiminde kistik değişiklik saptanmamıştır. Superior yüzeydeki kistik değişiklikler, orta yüzeyin ön kesimi ve tuberculum minus kistik değişiklikleri rotator manşet yaralanmalarına özgüydü. Manşet yırtıkları olmayan omuzlarda kistik değişiklikler ise sadece orta yüzey arka kesiminde gözlenmiştir. (Şekil 1)

En sık kistik değişiklik tuberculum majus orta yüzeyin arka kesiminde (65) saptanmıştır. Bunu 27 kist ile orta yüzeyin ön kesimi ve 22 kist ile üst yüzey takip etmekteydi (Tablo1). Orta yüzey arka kesiminde saptanan kistler hem rotator manşet yırtığı olan (41/153) hem de olmayan (24/137) olgularda görülürken orta kesim ön ve üst yüzey kistleri sadece supraspinatus tendonu yırtığı olan olgularda(36/153) görülmüştür. Tuberculum minus kistleri (subscapularis tendonu tutunma yeri) 3 tendonun birlikte hasarlandığı durumlarda görülmüş olup rotator manşet hasarı olmayan olguların hiçbirisinde saptanmamıştır.

Kistik değişikliklerin insidansı yaşla birlikte artmaktaydı. Yaş ile en belirgin artış orta yüzey arka kesimindeyken (p:0,003) bunu orta yüzey ön kesimi (p: 0.004) izlemekteydi.

Kistlerin boyutu ortalama 4,9 (2-15) mm idi. Manşet yırtığı olmayan omuzlar ile (4.3, +/- 0.2 mm) manşet yırtığı olan omuzlar (5.1, +/- 0.3 mm) arasında kist boyutunda anlamlı fark yoktu (p = 0.1). (Şekil 2) Kist yerleşimlerine göre büyüklük farklılığı saptanmamıştır (p = 0.2).

**Tablo1: Kistik değişikliklerin yeri, kist sayısı, yırtık tipi**

Yırtık	Üst yüzey	Orta Ön	Orta Arka	Tuberculum minus	Humerus Başı
Yok	-	-	25	-	-
Kısmi	8	13	24	-	2
Tam	14	14	16	10	-

## Sonuç:

Bu çalışmanın sonuçlarına göre rotator manşet yırtığı olan olgular ile olmayan olgular arasında kistik değişikliklerin lokasyon farklılığı olmaktadır. Bunun yanında bu iki grup arasında kist boyutunda anlamlı farklılık olmamaktadır. Bunu destekleyen bulgular:

- Tuberculum majör üst yüzey, orta yüzey ön kesimi ve tuberculum minusda saptanan kistlerin sadece rotator manşet yaralanması olan olgularda saptanması
- Tüm supraspinatus tendonu tutunma yerindeki kistlerin supraspinatus tendonu yaralanmaları ile ve subscapularis tendonu tutunma yerindeki kistlerin de subscapularis tendonu yaralanmalarıyla ilişkili olması
- Hem rotator manşet yırtığı olan omuzlarda hem de olmayanlarda orta yüzey arka yarısında kistik değişiklikler gözlenmesi
- Orta yüzey arka yarısında kistik değişikliklerin insidansının yaşla birlikte diğer bölgelere göre daha belirgin artması

Humerus başı kistleri eklem hastalıklarında, tümöral durumlarda ve dejeneratif hastalıklarda görülebilmektedir. Özellikle subkondral kistler, dejeneratif osteoartrit ve romatoid artrit gibi birçok osteoartiküler hastalık türünde yaygın olarak saptanmaktadır. Ayrıca osteonekroz, kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı, hemofilik artrit, travma ve intraosseöz gangliyonlar da subkondral kistlere neden olabilir[5]. Saptanan kistler sıklıkla birden fazla olup histolojik olarak miksoid ve adipoz doku, fibröz bileşenlerle birlikte kıkırdak ve sklerotik kemik doku içermektedir. Kist oluşumunun patogenezi için önerilen teoriler arasında kemik kontüzyon teorisi ve sinoviyel sıvının bu alana doğru ilerlemesi teorisi yer almaktadır[2].



# KONUŞMA METİNLERİ

Literatürde bazı çalışmalar rotator manşet yırtıkları olan omuzların çoğunda tuberculum majus ve humerus başında kistik değişikliklerin gözleendiğini bildirmiştir. Ancak normal omuzlarda da sıklıkla kistik değişiklikler gözleendiği pek çok çalışmada vurgulanmıştır. Kistin yerleşimi ile olan ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda tendonların hasarı ile yakından ilişkili olan kistlerin supraspinatus ve subscapularis yapışma yerinde, dejeneratif - yaşlanma süreciyle ilgili olan kistlerin ise kıkırdaksız alanda (bare area) yerleştiği sonucuna varılmıştır. Bu durumlara ek olarak, MR görüntülerinde humerus başlarındaki kistik değişikliklerin vasküler kanallardan kaynaklanabildiği de literatürde belirtilmiştir[6].

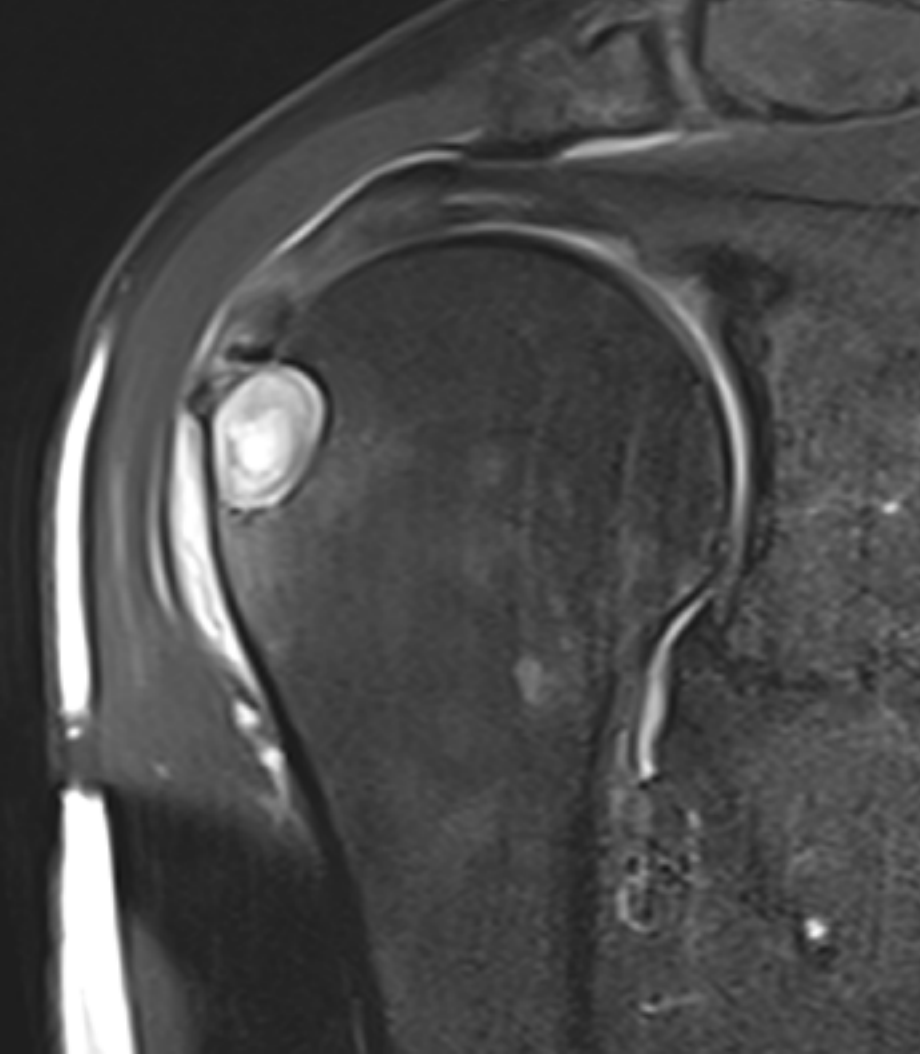
Kist yerleşimleri göz önüne alındığında; tuberculum majus arka kesimde yerleşim gösteren kistler normal popülasyonda da görülebilmesi ve literatürde diğer bölgedeki kistlerden daha büyük olarak saptanması yönüyle diğer lokasyonlardaki kistlerden ayrı tutulmakta ve bu kistlerin gelişimsel olduğunu düşündürmektedir[7]. Bunun yanında literatürde omuza yük bindiren spor dalları ile uğraşan asemptomatik sporcularda %22.5 oranında, başka bir çalışmada ise %15 ve %45 oranlarında asemptomatik bireylerde tuberculum majus arka kesimde kist saptanmıştır. Yine 238 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir MR çalışmasında anterior ve posterior büyük tüberkül kistlerinin prevalansı sırasıyla %22 ve %57 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalardan birincisinde rotator manşet bozuklukları ile yakın bir ilişkiye sahipken ikincisi ile rotator manşet patolojisi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. 134 hasta üzerinde yapılan başka bir retrospektif MR çalışmasında, rotator manşet yırtığı olan hastalarda tuberculum majus ön kısmı ve tuberculum minus kistlerini %28 oranında saptanmıştır[5,6,8]. Bu çalışmalarda kistler ile yaş bağlantısı da vurgulanmıştır. 120 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir MRA çalışmasında tuberositas majör kistlerinin prevalansı %70 bulunmuş posterior kistlerin anterior kistlere göre 7 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir[5].

Sonuç olarak yaş ile birlikte daha sık saptanan tuberculum majus kistleri rotator manşet yaralanmalarına eşlik edebilir veya öncülü olabilir. Kistin lokasyonu ve patoloji arasında anlamlı ilişki olabilir. Direkt grafide kist saptanan ve klinik muayenede bulgusu olan olgularda MR görüntüleme kistin yerinin belirlenmesinde ve eşlik eden patolojileri saptamada yol göstericidir. Kist saptanan ve asemptomatik olgularda ileride oluşabilecek bir patolojiyi önlemek amaçlı koruyucu egzersizler ve ergonomik iş çalışmaları uygun olacaktır.

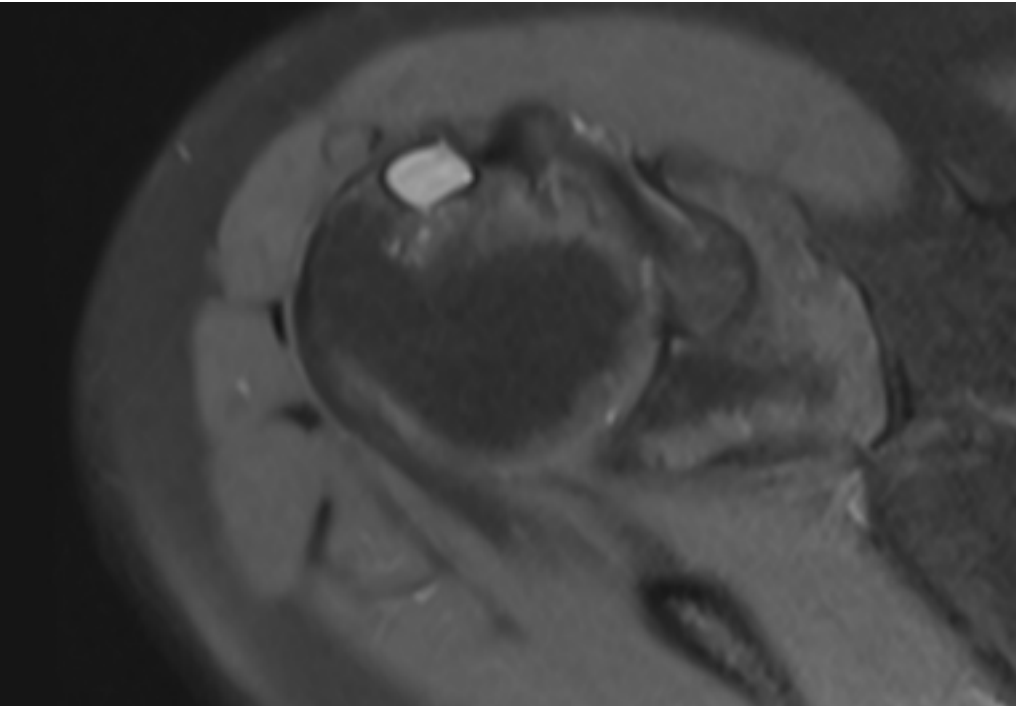
## Referanslar:

1. Karjalainen TV, Jain NB, Heikkinen J, Johnston RV, Page CM, Buchbinder R. Surgery for rotator cuff tears. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Dec 9;12(12):CD013502. doi: 10.1002/14651858.CD013502. PMID: 31813166; PMCID: PMC6900168.
2. Cotton Re, Rideout Df. Tears Of The Humeral Rotator Cuff; A Radiological And Pathological Necropsy Survey. The Journal of bone and joint surgery British volume. 1964;46.
3. Jin W, Ryu KN, Park YK, Lee WK, Ko SH, Yang DM. Cystic lesions in the posterosuperior portion of the humeral head on MR arthrography: Correlations with gross and histologic findings in cadavers. American Journal of Roentgenology. 2005;184(4):1211-4.
4. Wissman RD, Kapur S, Akers J, Crimmins J, Ying J, Laor T. Cysts within and adjacent to the lesser tuberosity and their association with rotator cuff abnormalities. American Journal of Roentgenology. 2009;193(6).
5. Fritz LB, Ouellette HA, O'Hanley TA, Kassarian A, Palmer WE. Cystic changes at supraspinatus and infraspinatus tendon insertion sites: Association with age and rotator cuff disorders in 238 patients. Radiology. 2007;244(1).
6. Williams M, Lambert RGW, Jhangri GS, Grace M, Zelaso J, Wong B, et al. Humeral head cysts and rotator cuff tears: An MR arthrographic study. Skeletal Radiology. 2006;35(12):909-14.
7. Tempelhof S, Rupp S, Seil R. Age-related prevalence of rotator cuff tears in asymptomatic shoulders. Journal of Shoulder and Elbow Surgery. 1999;8(4).
8. Gwark JY, Park TS, Park H bin. Association between the location of tuberosity cysts and rotator cuff tears: A comparative study using radiograph and MRI. Journal of Orthopaedic Surgery. 2019;27(1):1-8.

# KONUŞMA METİNLERİ



Şekil 1: Supraspinatus tendonu tutunma yeri yerleşimli kistik lezyon.



Şekil 2: Bisipital oluk komşuluğunda anteirorda yerleşim gösteren kistik lezyon.

# KONUŞMA METİNLERİ

## GEBELİKTE EPİLEPSİ MEDİKAL SEÇENEKLER

YASEMİN ALAN

İZMİR BÜYÜKŞEHİR BELEDİYESİ EŞREFPAŞA HASTANESİ

### GEBELİK VE EPİLEPSİ

Epilepsi, toplumda 4-10/1000 oranında görülen ve uzun süreli tedavive izleme gerektiren bir hastalık olup yaşam kalitesini önemli ölçüde değiştirmesi nedeniyle önemlidir. Epilepsi kronik bir nörolojik hastalıktır. Özellikle bir kadında gebe kalma kararı, pek çok riski de beraberinde getirmektedir. Gebelikte geçirilen nöbet bebeğe zarar verebilir ve etkilenmiş gebeliklerde anne ölüm oranı, doğum komplikasyonları normal popülasyondan yüksektir. Epileptik hastaların önemli bir kısmında üreme çağında bulunan kadınlardır.

Epilepside tanı öncelikle klinik olarak konur ve yapılan tetkiklerle desteklenir. Bireylere ve yakınlarına, testlerin nedenleri, sonuçları ve anlamları, inceleme gereksinimleri hakkında bilgi verilmelidir. EEG epilepsi tanısı için klinik bilgiler yanında en önemli yardımcı tanı yöntemidir ve nöbet düşünülen her hastada EEG çekilmesi uygundur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), epilepsili bireylerde tercih edilen görüntüleme inceleme yöntemlerinden biridir.

### GEBELİK ÖNCESİ BAKI

Epilepsi öyküsü olan hastalara gebelik öncesinde olası kullanılacak antiepileptik ilaçların teratojenite riskleri, antiepileptik ilaç kesilmesi veya değiştirilmesi olasılığı, gebelikte nöbet sıklığında değişme olabileceği, tedaviye devamının önemi, folik asit kullanımının önemi, antiepileptik ilaç kan düzeyi takiplerinin gerekliliği, nöbetlerin kalıtsal olarak bebeğe geçebilme ihtimalinin yanısıra gebeliğinin her ne kadar medikal yönden komplike olsa da, sorunsuz bir gebelik de geçirebilecekleri ve sağlıklı bir çocuk sahibi olabilecekleri hakkında bilgi verilmelidir. Gebelik planlandysa; önce ilaç dozu nöbetin kontrol edilebileceği, fetüs gelişiminde en az zararın olabileceği doza indirilebileceğini hasta bilmelidir. Nöbetleri olan gebe kadınlar ani düşme sonrası kendilerini yaralamadıkları sürece, nöbetlerin gebeliği ve bebek gelişimini negatif yönde etkileyeceği konusunda kesin verilerin olmadığı hakkında bilgilendirilmelidir. Kullanılan klasik antiepileptikler (AEİ) (karbamezapin, fenobarbital, fenitoin, primidon, valproat) fetusa etkileri açısından D kategorisinde olup, fetusa teratojenik etkili oldukları kabul edilen ancak faydaları zararlarından fazla olduğundan gebelikte kullanılabilen ilaçlardır.

### İLAÇ YAN ETKİLERİ

Genel popülasyonda malformasyon oranı %2-5 arasında iken, antiepileptik ilaç kullanan gebelerden doğan çocuklarda bu oran %4-11 arasındadır. Çoklu terapi monoterapiye göre daha yüksek oranda teratojeniktir. Dört ana antiepileptik (Karbamezapin, Fenobarbital, Vaproat, Fenitoin) (KBM, FB, VP, FT) göz önüne alındığında, zaman zaman her birinin diğer üçünden daha teratojenik olduğu yolunda yayınlar vardır. Son zamanlarda çoklu ilaç kullanımının giderek azalması hatta elimine edilmesi ile malformasyon oranı %13.5'ten %6.2'ye inmiştir. Defektlerin tipi de konjenital kalp defekti, fasial yarıklar, dismorfik sendromlar, gelişme geriliğinden, monoterapi ile çıkan spinal defektler ve glandüler hipospadias yönüne kaymıştır. AEİ kullanan annelerin çocuklarının düşük doğum ağırlıklı bebekler olabileceği, baş çevresinin küçük olduğu, büyüme hızının ve ayrıca kognitif gelişimin etkilendiği, kilo alımının yavaş olduğu bildirilmiştir. Gebelikte AEİ kullanan annelerin endişe duydukları diğer bir konu, bebeğin zekasının etkilenip, etkilenmeyeceğidir. gebelik sırasında artan nöbetler ve annenin düşük eğitim seviyesi ile ilgili olarak çocuklarda mental defisit riski %1,4 oranında artmıştır.

### FOLAT DESTEĞİ

Gebe kalmayı planlayan epileptik kadınların gebelik öncesi diyetlerinde yeteri kadar folat olmalı ve ilk trimesterde günlük folat desteği yapılmalıdır. Folik asit replasman tedavisi için tavsiye edilen doz 0.4-5mg/gündür. Uzun süre AEİ kullanan hastaların serumlarında ve eritrositlerinde folat seviyesinin düşük olduğu bu yüzden bu hastaarın folik asit desteği almaları gerektiği gösterilmiştir.

## GEBELİK TAKİBİ

Gebelik öncesi ve gebelikte nöbetleri aralıklı olarak devam eden bir kadında, nöbet sonucu olabilecek travma ve hipoksi riskinden korumak, jeneralize bir nöbetteki düşük olasılığını azaltmak için AEİ kullanımına devam edilmelidir. Gebe epileptik kadında monoterapi tedavisi başladıktan sonra, epilepsi kontrolünü sağlayan en düşük plazma seviyesinde tedavi sürdürülmeli ve hasta belli aralıklarla takip edilmelidir.

## GEBELİKTE ANTİEPİLEPTİK SEÇİMİNDEKİ FAKTÖRLER

Teratojenite indeksi yüksek olan klasik AEİ'ler gebe kalmayı planlayan bir kadında ilk tercih olarak seçilmemelidir. Daha önce bu tedaviye başlanmış olması durumunda ise ilaç değişikliği gebelikten en az altı ay önce yapılmalıdır. Unutulmaması gereken monoterapide doz arttıkça, politerapide ise ilaç sayısı arttıkça teratojenite riski hayli artmaktadır. Bu yüzden politerapiden mümkün olduğunca kaçınılması gerekmektedir. Özellikle içeriğinde valproat içeren politerapilerden kaçınılmalıdır. Tedavide yapılması gereken değişiklikler ve doz ayarlaması gebelikten en az altı ay önce yapılmalıdır. Ancak hasta geç dönemde başvurduysa ve nöbetleri kontrol altında ise ve nöbetler monoterapi ile kontrol altındaysa AEİ değiştirilmemelidir. Yapılması gereken tedaviye 4-5 mg/gün dozda folik asit eklenmesidir.

## GEBELİKTE ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Epilepsi hastası bir annenin çocuğunu değerlendirirken, annenin epilepsi tipi, gebelikte kullanılan AEİ'ler göz önüne alınmalıdır. Annenin epilepsi tipi ve gebelikte kullandığı AEİ'lerin, çocukta EEG anormalliği gelişiminde rol aldığı bildirilmiştir. Ancak düşük oranlarda sağlıklı çocuklarda da EEG anormalliği görülebileceği ve daha da önemlisi EEG anormalliklerinin genetik geçiş gösterdiği de akla gelmelidir. Gebelik geçirilen nöbetlerin uterusu kasılmaya yol açarak intrauterin basıncı arttırdığı, böylece fetüste asfiksiye neden olduğu da bildirilmiştir. Gebelikte epilepsiye yaklaşımda temel amaç; nöbet kontrolünü en az ilaç ve en düşük doz ile sağlamak olmalıdır. Nöbet tipine en uygun, en iyi tolere edilebilen, yan etki ve teratojenite riski en az olan ilaç, nöbet kontrolünü sağlayan en düşük dozda başlanmalıdır. Bunlar sıklık sırasına göre karbamazepin (CBZ), lamotrijin (LTG), okskarbazepin (OXC), fenobarbital (PB), difenil hidantoin (PHT) ve valproikasit (VPA) şeklindedir. Gabapentin, tiagabin, zonisamid ve rufinamid için yeterli çalışmalar yoktur. Her dört antiepileptik ilacın da (CBZ, PHT, VPA, PB) doğumsal malformasyonlarla ilişkili olduğunu doğrulamaktadır. Ancak buna rağmen dört antiepileptik ilacının en güvenli ilaç CBZ görünmektedir. Lamotrijin epileptik kişilerde özellikle hamilelerde en çok önerilen antiepileptik ilaçtır. Lamotrijin tedavisi altında hastaların çok büyük kısmı nöbetsizdir.

## GEBELİKTE FARMAKOLOJİK TEDAVİ

AEİ' lar, epilepsi tanısından mutlak emin olduğunda hastayada durumu anlatılarak başlanmalıdır. Tedavi planlamasında hastaya özgü yaklaşım benimsenmeli ve hastanın nöbet tipi, ilave aldığı başka ilaçlar ve hastalıkları, yaşam tarzı göz önünde bulundurulmalıdır. Nöbet tipi ve epileptik sendroma en uygun AEİ seçilmelidir. AEİ tedavisinde genel görüş hastanın geçirdiği 2. nöbetten sonra tedaviye başlanması yönündedir. AEİ' ların ilk nöbetten sonra tedaviye başlanması şu durumlarda düşünülmelidir. Hastada nörolojik defisit varsa, EEG'de patolojik bulgular varsa, hasta ve/veya ailesi ikinci nöbet riskini göze almayı kaldıramıyorsa ve MRI'da yapısal lezyon varsa başlanır. Tedavide ilk seçenek antiepileptik ilaç optimal dozlarda kullanılırken nöbetler devam ediyorsa epilepsi tanısı ciddi olarak yeniden gözden geçirilmelidir. Aile öyküsünde, nöral tüp defekti anamnezi varsa VP ve KB tedavisinden mümkünse kaçınılmalıdır. Bu hastalarda tekli ilaç tercih edilmeli ve eğer ilk ilaç etkili olmazsa diğer ikinci seçenek ilaç uygulanabilir. Eğer başlanan antiepileptik ilaç yan etki yapar ya da nöbetler devam ederse ikinci ilaç başlanmalı (ilk seçeneklerden bir başka ilaç veya ikinci seçeneklerden biri); maksimum tolere edilebilen doza yavaşça çıkıldıktan sonra ilk ilaç yavaşça kesilebilir. İlk nöbet sonrası hastanın tedavi başlansa da başlanmasa da takibi organize edilmelidir. AEİ kan düzeyleri şu durumlarda bakılabilir: önerilen ilacın kullanılmadığından şüphelenildiğinde, toksisite şüphesi varsa, farmakokinetik etkileşimlerin düzenlenmesi, Status epileptikus, organ yetmezliği gibi durumlarda bakılmalıdır. Epilepsi gelişen bireylerin yaklaşık %10-15'unda terisyer merkezlerle gereksinim ve başvurma olasılığı vardır. Yeni antiepileptik ilaçlar (AEİ) (lamotrijin, topiramet, levatirasetam,) daha eski AEİ lara (karmamazepin, fenitoin, Valproat sodyum gibi) cevap olmadığı veya bu ilaçların kullanılmadığı

# KONUŞMA METİNLERİ

durumlarda tavsiye edilir. Erişkinlerde uygun AEİ tedavisinin nöbet kontrolünde yetersiz kaldığı düşünülüyorsa, AEİ'ların yanında psikolojik yaklaşımlar hayat kalitesini artırabilir.

## Kaynaklar:

1. Karnad, D.R., Guntupalli, K.K. Neurologic disorders in pregnancy. Crit Care. 2005; Med,33(10),S362-71.
2. Kaneko, S.. Epilepsy, pregnancy, and the child. Epilepsia. 2000; 41 Suppl 9:8-13.
3. Winterbottom, J., Smyth, R., Jacoby, S., & Baker, G. The effectiveness of preconception counseling to reduce adverse pregnancy outcome in women with epilepsy: What's the evidence? Epilepsy & Behavior. 2009;14, 273-279
4. Bollig, K.J, Jackson, D.L. Seizures in Pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 2018; 45(2),349-367.
5. Chang, A., Williams, B. Current Diagnosis and Treatment. Second Edition. 2016; S47-62.
6. Hart, L., Sibai, B. (2013). Seizures in pregnancy: epilepsy, eclampsia, and stroke. Semin Perinatol. 2013; 37,207- 24.
7. Fisher, R.S., Cross, J.H., D'Souza, C., French, J.A, Haut, S.R. & Higurashi, N. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia. 2017. 58(4), 531-542.
8. Gerard, E.E., Samuels, P.(2017). Neurologic disorders in pregnancy. In: Gabbe SG, editor. Obstetrics: normal and problem pregnancies. 7th edition. Philadelphia: Elsevier. 2017; p. 1030-56.
9. Harden, C., Hopp, J., Ting, T., et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy- focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology. 2009; 73(2),126-32.
10. Crawford, P., Appleton, R., Betts, T., Duncan, J., Guthrie, E., Morrow, J. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. The Women with Epilepsy Guidelines Development Group. Seizure,8(4),201-17. Crawford, P.(2001). CPD-Education and selfassessment: Epilepsy and pregnancy. Seizure. 1999; 10(3),212-9.
11. Kaplan, P.W., Norwitz, E.R., Ben-Menachem, E. Obstetric risks for women with epilepsy during pregnancy. Epilepsy Behav. 2007; 11:283-91.
12. Meador, K., Pennell, P., Harden, C., et al. Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes. Neurology. 2008; 71(14),1109.
13. Veroniki, A.A., Rios, P., Cogo, E., Straus, S.E., Finkelstein, Y., & Kealey, R. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2017; 20,7(7):e017248.
14. Viale, L., Allotey, J., Cheong-See, F., et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2015; 386(10006):1845.
15. Buhimschi, C., Weiner, C. Medication in pregnancy and lactation: part 1. Teratology. Obstet Gynecol. 2009; 113:166.
16. Veiby, G., Engelsen, B., Gilhus, N. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. JAMA Neurol. 2013;70(11),1367-74.
17. Zahn, C.A., Morrell, M.J., Collins, S., et al. Management of issues for women epilepsy.A review of the literature. Neurology. 1998; 51: 949-956
18. Bromley, R., Weston, J., Adab, N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (10):CD010236.
19. MacDonald, S., Bateman, B., McElrath, T, et al. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. JAMA Neurol. 2015; 72,981-8.
20. Borgelt, L.M., Hart, F.M., Bainbridge, J.L.. Epilepsy during pregnancy: focus on management strategies. Int J Womens Health. 2016. 19(8),505-517.
21. Molgaard-Nielsen, D. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. J Am Med Assoc. 2011; 305(19): 1996-2002.

# KONUŞMA METİNLERİ

22. Harden, C., Meador, K., Pennell, P, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009;73(2),133–41.

# KONUŞMA METİNLERİ

## HİPOTİROİDİZM İLAÇLARINDA NELERE DİKKAT EDELİM

### YASİN ŞİMŞEK

KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan, metabolik yaşlanma ile giden bir hastalıktır. En sık sebebi otoimmün bir hastalık olan Haşimoto tiroiditidir. Kadınlarda erkeklerle göre 7 kat daha fazla gözükür. Toplumda sık gözükmemektedir. Aşikâr hipotiroidi genel popülasyonda yaklaşık olarak %1-7, subklinik hipotiroidi ise yaklaşık %14-18 oranlarında görülmektedir. 60 yaş üzeri kadınlarda %14-20 oranında gözükür.

Biyolojik aktif olan T3 hormonu, T4'ten dönüşüm ile oluştuğundan hipotiroidi tedavisinin temeli, L-tiroksin (LT4) dir. Yarı ömrü uzunluğu (yaklaşık bir hafta), günde bir kez kullanımı ile uygun T4 ve T3 kan düzeyi sağladığından tedavide LT4 tercih edilmektedir. LT4'ün günlük doz gereksinimi yaş, cins ve vücut ağırlığına göre değişmektedir. Opere olmamış hipotroidi hastalarında rezerve bağlı olarak ihtiyaç yaklaşık 25-100 µg/gün'dür. Tiroid dokusu hiç olmayan hastalarda 100-250 µg/gün gibi dozlar gerekebilir. TSH düzeyi 4-8 mU/L ise 25 µg, TSH düzeyi 8-12 mU/L ise 50 µg, TSH düzeyi >12 mU/L ise 75 µg/günlük doz planlanabilir. Genç hastalarda plânlanan tam dozla tedaviye başlanabilir. Ancak, genellikle uygulanan; bir hafta kadar yarım doz, daha sonra tam doza geçme şeklindedir. Yaşı 60 üzerindeki hipotiroidili olgularda, koroner kalp hastalığı öyküsü olmayan olgularda başlangıç dozu 50 µg/gün, koroner kalp hastalığı varsa 12,5-25 µg/gün olmalıdır. Tedaviye başladıktan sonra, doz ayarlaması 6-8 hafta aralıklarla serum TSH düzeyi ölçülerek yapılmalıdır, dozlarda artışın 12,5-25 µg/gün olarak yapılması ve doz değiştirildikten sonra yeni ölçüm için 6-8 hafta beklenmesi uygundur. Hedeflenen aralığa ulaşmış sabitleştikten sonra 6 ay-1 yılda bir TSH takibi yapılmalıdır.

LT4, aç karına daha iyi emildiği için ilaç öğünden en az 30 dakika önce bir miktar su ile içilmelidir. LT4 ün % 62-83 arası alındıktan takriben 3 saat sonra duodenum ve jejunumdan emilir. 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. LT4 prepatları aynı dozlarda, aynı tedavi edici etkinliği göstermediği için, tedaviye aynı preparatla devam etmek önemlidir. Değişiklik yapılmak zorunda kalınırsa, serum TSH düzeyinin 6-8 hafta sonra kontrol edilmesi uygundur. 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 gereksinmesi artabilir. Çalışmalarda H. Pylori sebepli mide problemleri olanlarda doz artımı gerektiği ve eradikasyon sonrası önceki doza dönülebileceği gösterilmiştir. Hipolipidemik ajanlar olan kolestiramin ve kolestipol, soya unu, barsakta T4 ve T3'e bağlanarak egzojen tiroid hormonunun emilimini engellerler. Sukralfat ve özellikle LT4 ile birlikte alındığında ferröz sülfat da benzer etkileri gösterebilir. Kalsiyum karbonatın da LT4 ile birlikte alındığında emilimini hafif olarak azalttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla LT4 alan hastalar, ilaçlarını tiroid hormonu emilimi ile etkileşim gösteren ilaçlardan en az 4 saat önce almaları konusunda bilgilendirilmelidirler.

Küçükler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 773 hastanın LT4 kullanımı araştırılmıştır. Hastalar en az 6 aydır hipotroidi tanısı ile L4 kullanmaktaydı. Hastaların 696 sı (%90) kadın, 77 tanesi (%10 ) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 42 ± 5.3 yıldı.

#### Çalışmanın dışlama kriterleri:

- 6 aydan yakın tanı almak
- Tiroid kanseri nedeniyle supresif dozlarda tedavi almak
- Santral hipotroidizm
- Gastrointestinal hastalığı olmak
- GİS cerrahisi geçirmek
- Laktoz intoleransı

# KONUŞMA METİNLERİ

Hastaların % 74 ünde TSH normalken % 17.5 hastada artmış ve % 8.5 unda baskılanmış olarak tespit edildi. Tok karna LT4 alan hastaların % 47 si artmış TSH seviyelerine sahipken % 13 ünde baskılı TSH tespit edildi. LT4 ü buzdolabında saklayanların % 54 ünde TSH yüksek bulunurken % 22 sinde baskılı TSH tespit edildi. Hastaların % 60'ı LT4 ile etkileşecek ilaçları birlikte almaktaydı. Bu hastaların % 40 ında TSH artmış olarak izlendi diğerlerinin ki normal aralıktaydı.

## LT4 kullanırken en sık yapılan hatalar:

- % 52.7 ile tok karna almak,
- % 30.4 ile buzdolabında saklamak,
- % 13.4 ile etkileşen ilaçlarla birlikte almak,
- % 2.1 ile hem tok hem buzdolabında saklamanın bir arada olması
- % 2.1 ile de gece tok karna almak olarak tespit edilmiştir.

Aynı çalışmada proton pompa inhibitörleri (PPI) LT4 kullanırken en sık birlikte kullanılan ilaçlar olarak görüldü (%90). Hastaların % 20 si LT4 ile eş zamanlı demir preparatı kullanmaktaydı.

## **Sonuçlar:**

1. LT4'ü tok ve gece yatarken alanlarda sabah ve aç alanlara göre TSH in daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle literatür bilgileri ve çalışma sonucundan yola çıkarak LT4 ün sabah kahvaltıdan 1 saat önce alınmasını önermekteyiz.
2. PPI alan hastalarda TSH seviyelerinin daha yüksek olduğu ve ortalama % 37 lik bir doz artırımını gereksinimi olduğu çalışma sonucunda görülmüştür. Bu nedenle LT4 alımından en az 4-6 saat sonra PPI alınmasını önermekteyiz.
3. Çalışmamızda hastaların % 54'ü buzdolabında saklamaktaydı ve bu hastaların TSH değerleri yüksekti. LT4 ışık ve nemden uzakta 20-25 C ° sıcaklıkta saklanmalıdır.
4. LT4 preparatları dar teropotik aralığı olan hassas ilaçlardır. Kullanım şartlarına dikkat edilmezse kardiyovasküler, gastrointestinal, kognitif, reproduktif fonksiyonlar ile kemik, glikoz ve lipid metabolizmasında problemler yaşanabilir.

Klinisyen tüm bu nedenlerden dolayı LT4 kullanımı için hastalarını bilgilendirmelidir.



# KONUŞMA METİNLERİ

## HMB ARTILAR EKSİLER

### YELDA ÖZTÜRK

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI AD, GERİATRİ BD

Beta-hidroksi beta-metilbütirat (HMB), dallı zincirli aminoasit olan lösinin aktif metaboliti olup anabolik ve anti-katabolik süreçlerde önemli rol oynamaktadır. Lösin ve aktif metaboliti olan HMB, mTOR yolağının aktivasyonu ve proteozom inhibisyonu ile kasta protein anabolizmasının en önemli düzenleyicileridir. Lösin, iskelet kas hücrelerinde BCAA aminotransferase aracılığı ile alfa-ketoizokaproik asit'e (KIC) dönüşür. Ardından dolaşıma salınır. Karaciğerde BCKA dehidrogenaz enzimi ile izovaleril-KoA' ya dönüşürken; KIC dioksijenaz ile HMB'ye dönüşür. Ancak, lösinin sadece % 5'i HMB' ye dönüşmekte olup, diyetle alınabilen HMB miktarı da oldukça düşüktür (70 kg ağırlığında biri için yaklaşık 0,2-0,4 g/gün). Sıklıkla vücut geliştiriciler ve atletler kas kütlesi ve performansı arttırmak için kalsiyum tuzu formunda HMB tüketmektedir. Son yıllarda özellikle yaşlı hastalar olmak üzere sarkopeni riski altındaki bireyler için de kullanımı çalışmalarda gösterilmiş ve önerilmeye başlanmıştır. Ayrıca, kas kütlesi ve performansı üzerine pozitif etkileri bulunmaktadır.

Sarkopeni düşmeler, kırıklar, fiziksel sakatlık ve ölüm dahil olmak üzere olumsuz sonuçlara yol açabilen ilerleyici ve yaygın iskelet kası hastalığıdır. Sarkopeni, başka belirli bir neden olmadığında primer (veya yaşa bağlı) olarak kabul edilirken, yaşlanma dışında (veya buna ek olarak) faktörler olduğunda sekonder olarak kabul edilir. Sarkopeni, sistemik bir hastalığa, özellikle de malignite veya organ yetmezliği gibi inflamatuvar süreçleri başlatabilen bir hastalığa ikincil olarak ortaya çıkabilir. Fiziksel inaktivite, anoreksiya, emilim bozukluğu, sağlıklı gıdalara sınırlı erişim veya sınırlı yeme yeteneği nedeniyle yetersiz enerji veya protein alımının bir sonucu olarak da gelişebilmektedir. European Working Group on Sarcopenia in Older People' ye (EWGSOP2) göre sarkopeni kas kuvveti ve kas kütlesinde azalma olarak tanımlanmaktadır. Sarkopeni tedavi edilmediği takdirde kişisel, sosyal ve ekonomik yükleri beraberinde getirmektedir. Düşme ve kırık riskini arttırmakta, günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmeyi zorlaştırmakta, mobilitede bozulmaya, hastanın yaşam kalitesinde düşmeye yol açmakta ve uzun süreli bakım ihtiyacına ve ölüme neden olabilmektedir. Bu nedenle önlenmesi, tanınması ve tedavisi önem arz etmektedir.(1) Malnütrisyon tanı kriterleri içerisinde kas kütlesinde azalma da son GLIM kriterlerinde yerini almıştır. Kas kütle kaybının korunması veya arttırılması aynı zamanda malnütrisyon tedavi hedefleri arasındadır.(2)

Yaş aldıkça, kas protein sentezi ve kas protein yıkımı arasında zamanla kas atrofisine yol açan bir dengesizlik olabilmektedir. Kas atrofisi kasın kullanılmaması, fiziksel inaktivite, düşük dereceli kronik inflamasyon, anabolik direnç, mitokondriyal disfonksiyon veya yetersiz beslenme (düşük enerji ve protein) nedeni ile olabilmektedir. HMB birkaç zararlı yolağı değiştirerek kas kütlesi ve işlevinde yaşlanmayla ilişkili azalmaya karşı koyma potansiyeline sahiptir. HMB ayrıca karaciğerden büyüme hormonu ve IGF-1 üretimini artırır ve bu da satellit hücreler ve kas atrofisinin azalmasına pozitif etki sağlar. Kas protein sentezinde artış ve insülden bağımsız olarak kas protein yıkımında azalmaya yol açar. Suryawan ve ark. HMB' nin lösinde bağımsız olarak mTOR yolağını aktive ederek kas protein sentezini arttırdığını göstermiştir.(3) Böylelikle lösin ve HMB, benzer ve bağımsız mekanizmalar yoluyla kas protein sentezini aktive edebilir, ancak yalnızca HMB, protein yıkımını insülden bağımsız bir mekanizma ile azaltabilir.

Mitokondriyal fonksiyon bozukluğunda ve reaktif oksijen türlerinde (ROS) yaşa bağlı artışlar, kas fonksiyonunda, aerobik kapasitede ve kasın atrofisinde azalma ile ilişkili olabilir. HMB' nin mitokondriyal biyogenezi uyarıp, mitokondriyal fonksiyonu iyileştirerek yaşlı popülasyonda kasın kullanılmamasına bağlı oluşan atrofisini önleyebileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Standley ve ark. yaşlı erişkinlerde HMB 'nin 10 günlük yatak istirahati ve ardından 8 haftalık rehabilitasyon sırasındaki etkisini incelemiş ve mitokondriyal fonksiyonlardaki azalmayı ve ROS' daki artışı hafiflettiğini göstermiştir.(4) Sonraki 8 haftalık rehabilitasyon sırasında HMB, iskelet kası triaçilgliserol yağ asidi içeriği ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyon protein içeriğindeki artışı stimule ederek ROS ve inflamasyona karşı

# KONUŞMA METİNLERİ

koruyucu olabilmektedir. Dolayısı ile yaşlı kişilerde sarkopeni için potansiyel bir tedavi olarak HMB' nin kullanılması ön plana çıkmıştır. Ancak HMB takviyesinin etkisini inceleyen daha uzun süreli (> 3 yıl) insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.(5, 6)

En büyük nütrisyonel müdahale çalışmalarından biri olan, Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen çok merkezli, prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü NOURISH çalışmasına 65 yaş ve üstü konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü, pnömoni veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) nedeniyle hospitalize olan; subjektif global değerlendirme sınıf B ve C olan hasta dahil edilmiştir. Çalışma yüksek protein ve HMB' nin (HP-HMB) hastaneye yatırılan yaşlı bireylerde hastaneye yeniden yatış, beslenme durumu indeksleri ve morbid olayların taburculuk sonrası insidansı üzerinde etkilerini değerlendirdi. Hastalara 2 gruba ayrıldı. Standart nütrisyonla ilave 328 hastaya HP-HMB, 324 hastaya plasebo günde 2 kez verildi. HP-HMB grubu 350 kcal, 20 gr protein, 1.5 gr CaHMB, 11 gr yağ, 44 gr karbonhidrat ve diğer temel mikro besinleri içeren özel bir takviye alırken, plasebo grubu karbonhidrat ve C vitamini içeren takviye aldı. Doksan günlük yeniden yatış oranı için gruplar arasında fark gözlenmedi ancak 90 günlük mortalite, HP-HMB ile plaseboya göre önemli ölçüde daha düşük bulundu. Sonuç olarak bu çalışma, yüksek protein ve HMB içeren takviyenin taburculuk sonrası mortaliteyi azalttığını, plasebo ile karşılaştırıldığında beslenme durumunu, el kavrama kuvvetini, diyet alımını ve nütrisyonel belirteçleri iyileştirdiğini göstermiştir.(7)

Çok merkezli, randomize, plasebo-kontrollü ve çift kör yapılan NOURISH çalışmasının (n=652) subgrup analizi olan bir çalışmada 214 KOAH hastasında (65 yaş ve üstü) HMB etkisi incelenmiş ve bir gruba standart tedaviye ilave HMB verilirken, diğer gruba standart tedaviye ilave plasebo verilmiştir. Sonuç olarak; malnütrisyonu olan hospitalize KOAH hastalarında HMB takviyesi taburculuk sonrası ilk 90 gün içinde mortalite riskinde belirgin azalma; el kavrama kuvveti, vücut ağırlığı ve nütrisyonel belirteçlerde düzelme ile ilişkili bulunmuştur.(8)

Zebin ve ark. tarafından yapılan, 65 yaş ve üstü 448 katılımcıyı içeren 9 çalışmanın sistematik derlemesinde HMB' nin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaşsız kas kütlelerini anlamlı ölçüde artırdığı gösterilmiştir.(9)

Singapur' da yapılan çok merkezli, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmaya yaşlı ve ayaktan başvuran 811 hasta dahil edilmiş ve 6 ay HMB ve D vitamini içeren oral beslenme çözümü (ONS) alan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında nütrisyonel ve fonksiyonel parametrelerde anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir.(10)

Bear ve arkadaşlarının yaptığı, HMB takviyesinin, klinik popülasyonda kas kütlesi ve fiziksel fonksiyonlar üzerindeki etkisini araştıran sistematik derlemede HMB' nin kas kütlesi ve kuvvetinde önemli derecede düzelme sağladığı sonucuna varılmıştır. Bu derlemedeki 15 çalışmanın 9'u yaşlı hastaları içermektedir.(11)

Gözlemsel, prospektif, çok merkezli yapılan diğer bir çalışmaya bakımevinde yaşayan ve ayaktan takipte olan 65 yaş ve üstü, malnütrisyonu veya malnütrisyon riski olan 212 hasta dahil edilmiştir. Hastalara yüksek proteinli HMB içeren ONS, 12 hafta boyunca günde 2 kez verilmiş ve 6. ve 12. haftalarda değerlendirilmiş. Sonuç olarak HP-HMB-ONS uygulamasının beslenme durumunu iyileştirdiği ve hastaların günlük yaşam aktivitelerinde ve yaşam kalitelerinde bazal vücut kitle indekslerinden bağımsız olarak önemli bir iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir.(12)

Yaşlı kişilerde HMB' nin sarkopeni ve fonksiyonel kırılabilirlik üzerindeki etkisini araştıran sistematik bir derlemeye 203 kişi içeren üç çalışma dahil edilmiş ve HMB' nin bu popülasyonda yaşsız kütleleri arttırdığı ve kas gücü ve işlevini koruduğu gösterilmiştir.(13)

Riela ve arkadaşlarının yaptığı geriatrik hastaların dahil edildiği ve 1,5-3 gr arasında değişen dozlarda HMB kullanılan 5 çalışmanın derlemesinde 3 g HMB takviyesinin, özellikle yatak istirahatinde olan 65 yaş üstü kişilerde kas kuvveti ve vücut kompozisyonunu iyileştirmede en faydalı olduğu gösterilmiştir.(14)

Toplumda yaşayan 70 prefrail yaşlı bireyin dahil edildiği bir çalışmada, bir gruba 3 g HMB içeren ONS, diğer gruba standart protein 12 hafta boyunca verilmiş ve HMB alımının nütrisyonel durum, fiziksel performansın yanı sıra kas kütlelerini arttırdığı; intramusküler yağlanmayı iyileştirdiği gözlenmiştir.(15)

# KONUŞMA METİNLERİ

Avrupa kılavuzlarına bakıldığında polimorbid dahiliye hastaları için ESPEN kılavuzu kas kütleini korumak, mortaliteyi azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmak için **nütrisyon spesifik ONS** önermekte; basınç ülserlerinde iyileşmeyi hızlandırmak için **spesifik aminoasitler (arjinin, glutamin) ve HMB** eklenebileceğini belirtmektedir.(16) Kanser hastaları için ESPEN kılavuzunda yağsız kütleiyi iyileştirmek için dallı zincirli veya diğer amino asitler veya metabolitlerle takviyeyi önermek için yeterli tutarlı klinik veri olmadığı belirtilmektedir.(17)

Sonuç olarak; özellikle 3g HMB' nin kas kuvveti ve kütleini arttırdığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmakta olup; başta geriatik hastalar, kanser hastaları ve yoğun bakım hastaları olmak üzere HMB kullanımı önerilse de daha uzun dönem ve spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## REFERANSLAR

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
2. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38(1):1-9.
3. Suryawan A, Rudar M, Fiorotto ML, Davis TA. Differential regulation of mTORC1 activation by leucine and  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate in skeletal muscle of neonatal pigs. *J Appl Physiol* (1985). 2020;128(2):286-95.
4. Standley RA, Distefano G, Trevino MB, Chen E, Narain NR, Greenwood B, et al. Skeletal Muscle Energetics and Mitochondrial Function Are Impaired Following 10 Days of Bed Rest in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(9):1744-53.
5. Bear DE, Cruz-Jentoft AJ, Stout JR.  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate supplementation in older persons - an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2021;24(1):48-52.
6. Holeček M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation and skeletal muscle in healthy and muscle-wasting conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(4):529-41.
7. 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. *Clin Nutr*. 2016;35(1):18-26.
8. Deutz NE, Ziegler TR, Matheson EM, Matarese LE, Tappenden KA, Baggs GE, et al. Reduced mortality risk in malnourished hospitalized older adult patients with COPD treated with a specialized oral nutritional supplement: Sub-group analysis of the NOURISH study. *Clin Nutr*. 2021;40(3):1388-95.
9. Lin Z, Zhao Y, Chen Q. Effects of oral administration of  $\beta$ -hydroxy  $\beta$ -methylbutyrate on lean body mass in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(2):239-51.
10. Chew STH, Tan NC, Cheong M, Oliver J, Baggs G, Choe Y, et al. Impact of specialized oral nutritional supplement on clinical, nutritional, and functional outcomes: A randomized, placebo-controlled trial in community-dwelling older adults at risk of malnutrition. *Clin Nutr*. 2021;40(4):1879-92.
11. Bear DE, Langan A, Dimidi E, Wandrag L, Harridge SDR, Hart N, et al.  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(4):1119-32.
12. de Luis DA, Izaola O, López L, Blanco B, Colato CA, Kelly OJ, et al. AdNut study: effectiveness of a high calorie and protein oral nutritional supplement with  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate in an older malnourished population in usual clinical practice. *Eur Geriatr Med*. 2018;9(6):809-17.
13. Oktaviana J, Zanker J, Vogrin S, Duque G. The Effect of  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate (HMB) on Sarcopenia and Functional Frailty in Older Persons: A Systematic Review. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(2):145-50.
14. Costa Riela NA, Alvim Guimarães MM, Oliveira de Almeida D, Araujo EMQ. Effects of Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate Supplementation on Elderly Body Composition and Muscle Strength: A Review of Clinical Trials. *Ann Nutr Metab*. 2021;77(1):16-22.
15. Peng LN, Cheng YC, Yu PC, Lee WJ, Lin MH, Chen LK. Oral Nutritional Supplement with  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate (HMB) Improves Nutrition, Physical Performance and Ameliorates Intramuscular Adiposity in

# KONUŞMA METİNLERİ

Pre-Frail Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(6):767-73.

16. 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. *Clin Nutr*. 2018;37(1):336-53.
17. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2898-913.

# KONUŞMA METİNLERİ

## ÇİNKO

### ZEYNEP KAHYAĞLU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI AD GERİATRİ BD.

Mineraller günlük beslenmenin bir parçasıdır. Diyetle yaklaşık %5 oranında alınır. Mineraller kendi arasında makro mineraller, eser elementler ve ultra eser elementler olarak sınıflandırılır. Çinko (Zn) sağlıklı bir diyet için gerekli olan eser elementlerden biridir (1). Demirden sonra vücutta bulunan en yaygın ikinci eser mineraldir. Çinko, erime noktası düşük olan ve kırılğan olan bir metaldir. Periyodik tablonun 2 B grubunda yer alır. Atom numarası 30'dur. Eser elementler genel olarak günde 1-100 mg arasında alınması gerekir. Zn için önerilen diyet miktarı yaşa ve cinsiyete göre değişir. Erkekler için günlük 11 mg, kadınlar için 8 mg ve çocuklarda 3 mg şeklindedir (2).

Özellikle sınırlı kaynaklara sahip ülkelerde hafif çinko eksikliği yaygın görülmektedir. Kaynakların sınırlı olduğu ülkelerdeki bireyler, diyetle çinko nispeten düşük ve çinko emilimini azaltan fitat (fitik asit) içeriği yüksek olduğu için çinko eksikliği riski altındadır. Şiddetli çinko eksikliği İran'da endemik hipogonadizm ve cüceliğin bir nedeni olarak kabul edilmiştir (3). Daha yakın yıllarda, subklinik çinko eksikliğin diyare ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının insidansını, morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde artırabileceği olasılığı üzerinde çalışılmıştır. Demir, iyot ve A vitamini ile birlikte çinko eksikliği, küresel olarak en önemli mikro besin eksikliklerinden biridir. Yetişkinlerin yaklaşık %45'inin yetersiz çinko aldığı tahmin edilmektedir (4). Çinko eksikliği pek çok hastalığın patogenezinde ve etiolojisinde yer almaktadır.

#### Çinko Metabolizması

Toplam vücut çinkosu yetişkinlerde ortalama 1,5 ila 2,5 g kadardır (5). Çinkonun yaklaşık %60'ı iskelet kasında, %30'u kemikte ve %5'i karaciğerde depolanır. Geri kalanı ise deri, beyin, böbrekler, pankreas, kalp ve diğer vücut bölümlerinde yer alır. Çinkonun sadece yaklaşık %0.1'i plazmada dolaşır ve homeostazisin korunmasında önemli bir rol oynar (6).

Çinko, ince bağırsak boyunca aktif olarak emilir. Tipik olarak, çinko emilimi %20 ila %40 arasında değişir (7). Çinko esas olarak duodenum ve jejunumda, daha az oranda ileum ve kalın bağırsakta emilir. Sindirim sırasında, diyet çinkosu salınır ve amino asitler, fosfatlar, organik asitler ve histidinler gibi farklı ligandlarla kompleksler oluşturur (8). Çinko-ligand kompleksleri daha sonra hem aktif hem de pasif bir süreçle bağırsak mukozasından emilir. Bir kez emildiğinde, portal dolaşım çinkoyu karaciğere taşır (9). Ekzokrin pankreas yetmezliğinde çinko emilimi bozulabilir (10). Diyetteki fitik asidin (fitat) çinko emilimini azalttığı bilinmektedir (11). Çinko, demir ve bakır ile bazı ortak emici bileşenleri paylaşır ve üç mineral emilim için rekabet eder. Çinko albumine bağlı olarak taşınır. Periferik dokular, özellikle kemik ve kas tarafından ve metallothionein olarak depolanabileceği karaciğer tarafından alınır (12).

Çinko atılımının ana yolu gastrointestinal sistemdir. Dolaşımdaki çinkonun %10'u kadarı da idrar yoluyla atılır (13). Çinko dengesi muhtemelen fraksiyonel absorpsiyon ve endojen fekal çinko atılımındaki değişikliklerin bir kombinasyonu ile sağlanır (10).

Serum çinko düzeyi sağlıklı bir erişkinde 60-100 mcg/dl'dir. Plazma çinko seviyeleri doku seviyeleri ile iyi korelasyon göstermez ve çinko eksikliği olan bireyleri güvenilir bir şekilde tanımlamaz. Plazma seviyeleri, sağlıklı bireylerde genellikle iyi bir çinko durumu indeksi olmasına rağmen, enflamatuar hastalık durumlarında baskılanır. Eritrosit çinko konsantrasyonları, akut veya kronik inflamasyon sırasında çinko durumunun daha doğru ölçümünü sağlayabilir (14). Çinko durumunu dolaylı olarak değerlendirmek için çeşitli fonksiyonel indeksler de kullanılabilir. Alkalın fosfataz aktivitesi, çinko durumunun destekleyici bir belirteci olarak kullanılabilir (1). Çoğu çinko albümine bağlı olduğundan, hipoalbuminemili hastalarda çinko seviyeleri düşebilir (15). Çinko replasman tedavisinin düşük riskleri göz önüne alındığında, klinik duruma bağlı olarak, albümin durumundan bağımsız olarak düşük çinko düzeyleri olan hastalarda çinko takviyesi endike olabilir (15).

# KONUŞMA METİNLERİ

## Çinkonun Biyolojik Rolü

Çinko yapısal, düzenleyici ve katalitik işlevlere sahiptir. Hem hücre bölünmesinde hem de apoptozda önemli rollere sahiptir ve bu nedenle büyüme, doku onarımı ve yara iyileşmesinde rol oynar. Ayrıca lipid ve glukoz metabolizmasında, bağışıklıkta ve enfeksiyona yanıtta yer alır (16). Çinko eksikliği, bozulmuş fagositik fonksiyon, lenfosit sayısında azalma, azalmış immünooglobulin üretimi, T4+/T8+ oranında azalma ve azalmış interlökin 2 (IL-2) üretimi ile ilişkilidir (17).

Çinko biyolojik rolünü, özellikle histidin ve sistein gibi belirli amino asitlerle sıkı bağlar oluşturma yeteneğine borçludur. Çinko, dört amino asidi bağladığında protein yapısını koruyan yapısal bir rol oynar, nükleer stabiliteyi ve histon yapısını korur. Çinko üç amino asidi bağladığında, dördüncü bölge geçici olarak bir su molekülü tarafından alınır; bu formda çinko, birçok proteinin metabolik aktivitesinde rol oynayabilir. Vücutta yaklaşık 250 kadar protein çinko içerir. Bunlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim, alkalik fosfataz, karbonik anhidraz, DNA ve RNA polimerazlar, bakır-çinko süperoksit dismutaz ve metalotiyonein gibi enzimlerin yanı sıra gen transkripsiyonunda yer alan geniş bir çinko proteinleri ailesini içerir (18).

Çinko, temel bir kimyasal elementtir ve DNA için replikasyon, transkripsiyon ve protein sentezinin yanı sıra genlerin ekspresyonunda, hormonların depolanmasında ve insanlarda dokuların onarılmasında önemli bir rol oynar. Çinkonun N-metil-D-aspartat (NMDA), gama aminobütirik asit (GABA), obsesif-kompulsif bozuklukta (OKB) ve anksiyete bozukluklarında rol oynadığına inanılan nörotransmitter sistemlerini etkilediği bulunmuştur (19).

Çinkonun görevli olduğu bazı diğer önemli işlevler ise şöyledir: hemoglobin sentezi, kemik gelişimi, kollajen metabolizması, enzim kofaktörü olarak (Süperoksit dismutaz, Karbonik anhidraz, Alkalik fosfataz, Karboksipeptidaz, Alkoldehidrogenaz vs.), pankreas β-hücrelerinde insülin sentezi, depolanması ve salınımı (18).

## Çinko İçeren Besinler

Kırmızı et, karaciğer, peynir, tavuk, fındık ve mercimek mükemmel çinko kaynaklarıdır (20). Batı diyetinde kahvaltılık gevrek gibi gıda ürünleri çinko ile takviye edilir ve bu ürünler giderek daha önemli bir çinko kaynağı sağlar. Sığır etinin 100 gramında yaklaşık 4-5 mg çinko bulunur. Bu günlük gereksiniminin %40 kadarını oluşturur. Bitter çikolatanın 100 gramında yaklaşık 3-4 mg çinko bulunur. Karidesin 100 gramı günlük çinko gereksiniminin %10-15'ini karşılar. Brüksel lahanası, brokoli, kabak çekirdeği, badem, yoğurt, süt, nohut, mantar, ıspanak, bezelye ve deniz ürünleri çinko açısından zengin diğer besinlerdir. Baklagiller (nohut, mercimek, kuru fasulye) yüksek miktarda çinko içermesine karşılık içeriğinde emilimi azaltan fitatları da içermektedir. Bu yüzden ıslatma ya da fermente etme işlemleri ile biyoyararlılığı arttırmakta fayda vardır (21).

## Çinko Eksikliği ve İlişkili Durumlar

Çinko eksikliği en çok yaşlılar, vejeteryenler, karaciğer sirozu veya inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi kronik hastalıkları olan bireylerde görülür (22). Çinko eksikliğinde iskelet gelişimi bozukluğu, saç dökülmesi, tırnak kırılması, yara iyileşmesinde bozulma, erkek infertilitesi, dermatit ve immün yetmezlik sıkça karşılaşılan klinik sorunlardır. Hafif çinko eksikliği çocuklarda büyüme hızını bozar, çinkonun ciddi şekilde tükenmesi büyüme geriliğine yol açar. Çinko eksikliğinin diğer klinik belirtileri, gecikmiş cinsel olgunlaşma, iktidarsızlık, hipogonadizm, oligospermi, alopesi, tat alma bozukluğu, gece körlüğü, iştahsızlık, dekübit ülseri gelişimi olarak sıralanabilir (23).

Diyet kalitesi kötü olan yaşlı bireyler arasında çinko eksikliği vakaları bildirilmiştir (24). Bu vakalarda, tiyazidler, loop diüretikler ve anjiyotensin reseptör blokörleri dâhil olmak üzere idrar çinko kaybını artıran ilaçlar diyet çinko eksikliğini daha da kötüleştirilmiş olabilir. Çinko eksikliği, yeterli çinko desteği olmayan kronik total parenteral beslenme (TPN) solüsyonları alan veya diyare, inflamatuvar bağırsak hastalığı veya diğer durumlar gibi çinko kayıplarına neden olan altta yatan bir durumla kronik TPN kullanan hastalarda da görülebilir (25).

Çinko soğuk algınlığı tedavisinde de kullanılmıştır ancak muhtemelen klinik değeri çok azdır. Yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan hastalarda antioksidanlarla beraber oral çinko tedavisinin ışık absorpsiyonu sürecinde üretilen serbest radikallerin etkilerini sınırlayarak retinadaki hücrel hasarı önlediği varsayılmıştır (26). Kistik fibro-

# KONUŞMA METİNLERİ

zisli çocuklarda uzman görüşü olarak çinko takviyesi önerilir. Hidradenitis suppurativada antibiyotik tedavisi ve cerrahi ile iyileşmeyen hastalarda oral çinko tedavisinin fayda sağladığı gösterilmiştir (27).

**Cilt:** Dermatolojik değişiklikler öncelikle ekstremitelerde veya periorifisial dokularda meydana gelir ve sıklıkla eritematöz, vezikülobüllöz ve püstüler lezyonlarla karakterizedir (28). Malnütrisyon, malabsorpsiyon sendromları (örneğin, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı), uzun süreli emzirme ve erken doğmuş bebeklerde nekrotizan enterokolit gibi kronik hastalıklarda dermatolojik bulgular sık görülmekte olup bu hastalarda çinko eksikliği tanımlanmıştır. Obezite nedeniyle gastrik bypass uygulanan hastalarda çinko emilimi ve depolarında azalma ve ara sıra semptomatik çinko eksikliği vakaları gösterilmiştir (29). Akrodermatitis enteropathika, çinko emiliminin bozulduğu otozomal resesif bir hastalıktır. Bozukluğa, çinko taşınımına dâhil olduğu görülen bir proteini kodlayan SLC39A4 genindeki varyantlar neden olur. Akrodermatitis enteropathika, diyare, dermatit (özellikle perioral ve perianal), alopesi, zayıf büyüme ve zayıf bağışıklık fonksiyonu dâhil olmak üzere şiddetli çinko eksikliğinin belirti ve semptomları ile karakterizedir (30). Dermatit, üst ve alt ekstremitelerin akrall yüzeylerinde, ayrıca yüz ve kollarında hiperpigmente cilt lezyonlarından oluşur. Semptomlar genellikle erken bebeklik döneminde, emzirme tamamen kesildiğinde ortaya çıkar. Sistemik belirtiler arasında bağırsak bozuklukları, büyüme geriliği, sinirlilik ve uyusukluk bulunur. Timik hipoplazi de akrodermatitis enteropathika ile ilişkili olarak tanımlanmıştır (31). Oral çinko desteği (30 ila 45 mg/gün) semptomların hızlı ve tam bir remisyonuna yol açar. Tedavinin süresiz olarak sürdürülmesi gerekir (31).

**Karaciğer:** Bakır ve diğer iki değerlikli katyonları bağlayan bir metalloprotein olan metallothionein tarafından düzenlenen çinko emiliminin karmaşık bir homeostatik kontrolü vardır. Düzenli çinko alımı bağırsak bakır alımını rekabetçi bir şekilde bloke edeceğinden, çinko takviyesi wilson hastalığının tedavisinde avantaj sağlar (32). Alkolle bağlı sirozu olan hastalarda genellikle düşük hepatik çinko konsantrasyonları vardır (33).

**Merkezi Sinir Sistemi:** Çinkonun %20'si merkezi sinir sisteminde bulunur. Serbest formdadır ve presinaptik veziküllerde depeolanır (34). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) nöronların hayatta kalmasında rol oynar. Nöronların embriyonik dönemde büyüme, farklılaşma ve olgunlaşmasında, ayrıca yetişkinlerin hafıza oluşumunda ve daha yüksek bilişsel işlevlerin devam ettirilmesinde görev alır (35). Çinko monoterapisi ile obez hastalarda serum BDNF seviyelerinin arttığı ve ruh halinin iyileştiği gösterilmiştir (36). Obez fareler üzerinde yapılan bir çalışmada; düşük doz çinko takviyesinin nöronal proliferasyonu iyileştirdiği, BDNF seviyelerini arttırdığı, yüksek doz çinko takviyesinin ise BDNF düzeyini ve sinaptik plastisiteyi azalttığı gösterilmiştir. Yüksek doz çinko alan farelerin uzaysal öğrenme ve hafıza yetenekleri olumsuz etkilenmiştir (37). Nerve growth factor (NGF) sinir hücrelerinin hayatta kalmasını ve oksidatif stresten korunmasını sağlar. Çinko NGF'ye bağlanarak NGF aktivitesini artırır. Çinko eksikliği nörobilişsel sorunlara ve hafıza bozukluklarına neden olur (38).

Alzheimer ve Parkinson hastalığında sistemik çinko düzeylerinin düşmesi beyindeki amiloid  $\beta$  ve  $\alpha$ -sinüklein üretiminin bozulmuş regülasyonu ile sonuçlanabilir. Alzheimer hastalığında asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kullanımı ile plazma çinko konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir. Ancak diyetle çinko takviyesi alınmasının alzheimer hastalığı riskini azaltmadığı gösterilmiştir (38). Ancak 70 yaş ve üzeri bir grup alzheimer hastasında çinko takviyesinin kanda serbest bakır düzeyini azalttığı gösterilmiş ve bunun bilişsel gerilemeye karşı koruyucu bir etki sağlamış olabileceği belirtilmiştir (39). Birden fazla çalışma,  $Zn^{2+}$  katyonları ile amiloid  $\beta$  arasında etkileşim olduğunu göstermiştir. Mevcut veriler çelişkili olsa da birkaç çalışma göstermiştir ki, çinko düzeyi amiloid agregasyonunu ve toksisitesini etkilemektedir. Özellikle +2 değerlikli çinkonun, amiloid prekürsör proteinlerin metal bağlama alanına bağlanmasıyla indüklenen protein oligomerizasyonu ve amiloid oluşumunun inhibisyonu alzheimer patogenezi önleyebilir (40). Çinkonun AB(1-40) oluşumunu geri döndürülemez şekilde bozduğu ve amiloid fibril uzamasında çinko kaynaklı azalmanın olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise çinkonun  $\beta$ -tabaka ile daha küçük fibriller oluşturan AB42 agregatlarının oluşumunu teşvik ettiği gösterilmiştir (41). Dolayısıyla bu alanda çelişkili yayınlar mevcuttur ve daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Parkinson hastalığı ile çinko arasındaki ilişki de incelenmiştir. 822 parkinson hastası ve 777 sağlıklı kontrolden

# KONUŞMA METİNLERİ

elde edilen verileri içeren bir meta-analizde, serum çinko düzeylerinin kontrol değerlerine göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (42). ZnSO<sub>4</sub>'ün intraperitoneal enjeksiyonunun kullanıldığı in vivo bir çalışmada (20 mg/kg), 12 haftalık takip sonrası striatal dopaminde bir azalma tespit edilmiştir. Çinko ve antiinflamatuvar bileşiklerle tedavi dopaminerjik nörodejenerasyonu azaltarak hem davranışsal hem de nörokimyasal bozuklukları iyileştirmiştir (43).

Yapılan çalışmalar araştırmacıları, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) ile çinko eksikliği arasında bir ilişki olduğu varsayımına yöneltmiştir. OKB'si olan 48 katılımcı ve 48 sağlıklı kontrolde eser elementlerin kan seviyeleri üzerine yapılan bir çalışmada, OKB semptomlarının şiddeti ile çinko seviyeleri arasında ters bir korelasyon bulunmuştur (44). OKB grubunda daha düşük demir ve magnezyum seviyeleri görülmüş ancak bu seviyeler OKB semptom şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır (45). Küçük bir klinik araştırma, OKB için fluoksetin tedavisine çinko takviyesinin yararına dair kanıtlar sunmuştur. OKB'si olan yirmi üç hasta, fluoksetin (20 mg/gün) ve çinko (440 mg/gün) veya fluoksetin (20 mg/gün) ve plasebo almak üzere sekiz hafta takip edilmiş ve çinko takviye grubundaki hastalar, kontrol grubundakilere kıyasla Yale Brown Obsesif-Kompulsif Ölçeğinde (Y-BOCS) daha düşük puanlar almıştır (46).

Panik bozukluğu olan 54 denek ve 52 sağlıklı kontrolde eser element konsantrasyonları üzerine yapılan bir çalışmada, düşük çinko seviyeleri ile panik bozukluk arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. Tüm deneklerde kandaki manganez, çinko, kalsiyum, bakır ve magnezyum seviyeleri ölçülmüş ve panik bozukluğu olan katılımcıların serum çinko konsantrasyonları, kontrollere kıyasla daha düşük bulunmuş, diğer eser element konsantrasyonları ise panik bozukluk durumu ile ilişkili çıkmamıştır (47).

Ürogenital Sistem: 2600 infertil erkek ve 867 kontrolün meta-analizinin sonuçlarına göre; kısırlık önemli ölçüde daha düşük seminal plazma çinko seviyeleri ile ilişkilidir. Çinko takviyesi, semen hacmini, sperm hareketliliğini ve sperm morfolojisini olumlu yönde etkilemektedir (48). İleri yaş için önemli bir antite olan kronik prostatitin gelişiminde azalmış seminal plazma çinko seviyesinin rolü önemlidir (49). Yapılan çalışmalar çinko takviyesi kullanımı ile prostat kanseri riskinin artması arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür. 46.974 Amerikalı erkeği içeren Sağlık Profesyonelleri Takip Çalışmasında, 14 yıllık bir süre içinde 2901 prostat kanseri vakası teşhis edilmiştir (50). Günde 100 mg'dan fazla ek çinko tüketen erkeklerde, kullanmayanlara kıyasla prostat kanseri riski 2.29 kat fazla bulunmuştur.

Çalışmalar hamile kadınların daha düşük serum çinko seviyeleri ile karakterize edildiğini göstermektedir. Fizyolojik gebeliğe kıyasla komplikasyonlu gebeliklerde serum çinko seviyeleri daha düşük bulunmuştur (51). Özellikle preeklampsi ve eklampsi riski önemli ölçüde çinko eksikliği ile ilişkilidir (52).

**Pankreas:** Diyabetiklerde çinko metabolizmasında da bazı değişiklikler olur. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetikler, diyabet mellitus ile ilişkili immün disfonksiyonda rolü olabilecek idrarla aşırı çinko atılımı sergileyebilir (53). Diyabetik hastalarda çinko takviyesi, bağıışıklık fonksiyonunu iyileştirebilir (54). Bir meta-analizin sonuçlarına göre, serum çinko düzeyi düşük olan veya artan idrar çinko atılımı olan hastalarda zayıf glisemik kontrol tespit edilmiş. Ayrıca serum çinko düzeyleri diyabetten bağımsız olarak glikoz ve HbA1c seviyeleri ile ters ilişkilidir (55). Son veriler düşük serum çinko düzeyleri ile prediyabetik kadınlarda insülin direnci (HOMA-IR) arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (56). En son yapılan analizlerin sonuçları göstermiştir ki, tip 2 DM'de çinko takviyesinin karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkisi hem doza hem de tedavi süresine bağlıdır. Kısa süreli (<12 hafta) müdahaleler glikoz ve trigliserit seviyelerini azaltırken uzun süreli takviyeler (>12 hafta) insülin direnci üzerinde etkili olmaktadır. Düşük doz çinko takviyesi (<25 mg/gün) serum glikozunu, trigliseritleri, toplam kolesterolü ve LDL kolesterolü önemli ölçüde azaltır. Bu nedenle, tip 2 DM hastalarında uzun süreli düşük doz çinko takviyesi tavsiye edilmektedir (44). Çinko takviyesinin glisemik kontrol ve diğer metabolik parametreler üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan sistematik bir meta-analizde 14 ülkedeki 1700 katılımcıda açlık ve 2 saatlik tokluk glukoz, açlık insülin, HOMA-IR, HbA1c ve CRP seviyeleri bakılmış. Çinko takviyesinin olumlu etkileri gözlenmiştir (57). Bangladeş'te gerçekleştirilen prediyabetli 55 deneği içeren çift kör randomize plasebo kontrollü pilot çalışmada 6 ay boyunca günlük 30 mg çinko alımının plaseboya göre açlık glikozu, beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (58).



# KONUŞMA METİNLERİ

Buna karşın 16.160 sağlıklı Japon yetişkini (40-65 yaş arası) içeren 5 yıllık prospektif bir çalışma, çinkonun glisemik metabolizma üzerindeki etkilerinin tersini ortaya çıkarmıştır (56). Bu yüzden diyabete karşı korunmada çinko takviyesi hala tartışmalıdır. Çinko, açıkça gösterilen rolü nedeniyle B-hücre gelişimi ve işleyişi için gereklidir (59). Çinko seviyelerindeki derin düşüşler ve artışlar B-hücre apoptozisi ile ilişkilidir. Ayrıca çinko pankreasın a hücrelerinden glukagon sekresyonunun düzenlenmesi için de gereklidir (60).

**Obezite:** Mevcut veriler obez bireylerde kanda çinko düzeyinin önemli ölçüde azaldığını göstermektedir (61). Özellikle metabolik sendrom ile serum çinko seviyeleri önemli ölçüde korelidir (62). Obez bireylerde çinko takviyesinin vücut ağırlığını, vücut kitle indeksini, bel ve kalça çevresini azalttığı gösterilmiştir (63). Bir meta-analiz çalışmasında çinkonun aşırı kilolu/obez katılımcılarda takviyesiyle (sonuçlar heterojen olmakla beraber) vücut ağırlığının ve metabolik sendrom parametrelerinin azaldığı görülmüştür (64). Obez bireylerde yapılan bir başka çalışmada çinko takviyesinin sistemik enflamasyon belirteçleri olarak kullanılan IL-6 ve CRP düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (65). Çinko takviyesinin, glukoneogenez azaltarak lipid ve karbonhidrat metabolizmasında diyetle bağlı değişiklikleri önemli ölçüde iyileştirdiği, glikolizi arttırdığı ve lipid birikimini azalttığı gösterilmiştir (66).

## Çinko ve COVID-19

Çinko sadece bir antiinflamatuvar ajan olarak değil, aynı zamanda bir antioksidan ve membran stabilize edici olarak da işlev görür. Çinko eksikliğinin timus ve lenfoid dokuda atrofi oluşmasında rol oynadığı bilinmektedir. Bu durum hem yardımcı T hücresi hem de sitotoksik CD8+ T hücresi yanıtının azalmasıyla sonuçlanmaktadır (2). Ayrıca çinko IFN- $\alpha$  etkisini güçlendirir. Çinko takviyesi, inflamatuvar genlerin transkripsiyonunu inhibe ederek hava yolu nötrofil infiltrasyonunu ve TNF- $\alpha$  salınımını azaltabilir. Çalışmalarda in vitro çinko eksikliğinin IL-6 ve IL-1 $\beta$  proliferasyonunu indüklediği, lökositlerin ekstrasvazasyonu için önemli olan ICAM-1'in sentezini arttırdığı, CD86'nın üretim ve aktivasyonu arttırdığı gösterilmiştir (67). Bu nedenle çinko takviyesi, özellikle IL-6 ve IL 1 $\beta$  olmak üzere inflamatuvar sitokinleri azaltmak ve aynı zamanda SARS-CoV-2'de koruyucu olan IFN- $\alpha$  etkilerini potansiyalize etmek için faydalı olabilir (68). Çinko koronavirüsün RNA'ya bağlı RNA polimerazını inhibe ederek viral partiküllerin replikasyonunun azalmasına neden olur (69). Düşük doz çinko takviyesi COVID-19 hastalarında aşırı inflamatuvar yanıtı ve sitokin fırtınasını önleyebilir (70). Çinko eksikliğinde IFN- $\gamma$ , IL-4, Th1 ve Th2 arasındaki dengesizlik, hücre aracılı immün yanıtta işlev bozukluklarına yol açabilir. Özellikle enfeksiyon sırasında çinko seviyeleri önemli ölçüde azalır ve kişinin çinko ihtiyacı artabilir. COVID-19 hastalarında sağlıklı kontrollere göre %8 daha düşük serum çinko seviyeleri gösterilmiştir (71). Yaşlı bireyler, bebekler ve kronik alkolikler özellikle çinko eksikliğine daha duyarlıdır ve yaşamı tehdit eden viral enfeksiyonlara yakalanma riskleri artırmaktadır. Çinko takviyesi COVID-19 hastalarında mukosilyer klirensi artırır, ventilatör kaynaklı akciğer hasarını azaltır, hastalık süresi üzerinde önemli bir etkisi olmamasına rağmen hastanede yatış süresini ve ventilatörde kalış süresini azaltır, immünomodülasyona destek olur (69). Ancak 6 hafta boyunca yüksek dozlarda çinko (300 mg/gün) verilmesi lenfosit ve nötrofil fonksiyonunu baskılayarak bağışıklık yanıtı bozabilir (72). Sonuç olarak fayda zarar oranına bakıldığında COVID-19 hastalarında düşük doz çinko takviyesinin lehine bulgular çoğunlukta olmasına rağmen henüz klinik kanıtlar çok yetersizdir.

## Çinko Toksisitesi

Sağlıklı erişkinler günde 100 mg'a kadar yüksek doz çinko alımını tolere edebilirler (73). Diyetle veya takviye olarak yüksek doz çinko alımı, karın ağrısı, ishal, mide bulantısı ve kusma gibi spesifik olmayan gastrointestinal semptomlarla ilişkilendirilmiştir (31). Çinko, bakır emilimini engelleyebilir ve yüksek doz çinko alımları (>150 mg/gün) bakır eksikliğine yol açabilir (74). Bazı ciddi toksisite vakalarında kalsiyum disodyum etilendiamintetraasetat (CaNa<sub>2</sub>EDTA) ile şelasyon kullanılmasına rağmen çinko toksisitesi tedavisi öncelikle destekleyicidir (75).

## Kaynaklar

1. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academies Press, Washington DC, 2000. <https://www.nap.edu/catalog/10026/dietary-reference-intakes-for-vitamin-a-vitamin-k-arsenic-boron-chromium-copper-iodine-iron-manganese-molybdenum-nickel-silicon-vanadium-and-zinc> [Accessed on January 09, 2018].

# KONUŞMA METİNLERİ

2. Pal, A. Squitti, R. Picozza, M. Pawar, A. Rongioletti, M. Dutta, A. K. Sahoo, S. Goswami, K. Sharma, P. & Prasad, R. (2021). Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials. *Biological trace element research*, 199(8), 2882–2892.
3. Hambidge KM, Casey CE, Krebs NF. Zinc in trace elements. In: Human and animal nutrition, 5th, Mertz W (Ed), Academic Press, Orlando 1986. Vol 2, p.1.
4. Briefel RR, Bialostosky K, Kennedy-Stephenson J, et al. Zinc intake of the U.S. population: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Nutr* 2000; 130:1367S.
5. King JC, Cousins RJ. Zinc. In: Modern Nutrition in Health and Disease, 11th, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2014. p.189.
6. Kambe T, Hashimoto A, Fujimoto S (2014) Current understanding of ZIP and ZnT zinc transporters in human health and diseases. *Cell Mol Life Sci* 71:3281–3295. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1617-0>.
7. Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ, Owyang C. Zinc absorption in human small intestine. *Am J Physiol* 1989; 256:G87.
8. Sandström B. Bioavailability of zinc. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51 Suppl 1:S17.
9. Cousins RJ, Lee-Ambrose LM. Nuclear zinc uptake and interactions and metallothionein gene expression are influenced by dietary zinc in rats. *J Nutr* 1992; 122:56.
10. Dutta SK, Procaccino F, Aamodt R. Zinc metabolism in patients with exocrine pancreatic insufficiency. *J Am Coll Nutr* 1998; 17:556.
11. Adams CL, Hambidge M, Raboy V, et al. Zinc absorption from a low-phytic acid maize. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:556.
12. Zlotkin SH, Cherian MG. Hepatic metallothionein as a source of zinc and cysteine during the first year of life. *Pediatr Res* 1988; 24:326.
13. Hambidge KM, Casey CE, Krebs NF. Zinc in trace elements. In: Human and animal nutrition, 5th, Mertz W (Ed), Academic Press, Orlando 1986. Vol 2, p.1.
14. Oakes EJ, Lyon TD, Duncan A, et al. Acute inflammatory response does not affect erythrocyte concentrations of copper, zinc and selenium. *Clin Nutr* 2008; 27:115.
15. Himoto T, Masaki T. Associations between Zinc Deficiency and Metabolic Abnormalities in Patients with Chronic Liver Disease. *Nutrients* 2018; 10.
16. Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci* 2018; 68:19.
17. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:447S.
18. Zalewski PD, Forbes IJ, Giannakis C. Physiological role for zinc in prevention of apoptosis (gene-directed death). *Biochem Int* 1991; 24:1093.
19. Młyniec K, Davies CL, de Agüero Sánchez IG, et al. Essential elements in depression and anxiety. Part I. *Pharmacol Rep* 2014; 66:534.
20. Gibson RS, King JC, Lowe N. A Review of Dietary Zinc Recommendations. *Food Nutr Bull* 2016; 37:443.
21. Subar AF, Krebs-Smith SM, Cook A, Kahle LL. Dietary sources of nutrients among US children, 1989-1991. *Pediatrics* 1998; 102:913.
22. Sharma, P. Reddy, P. K. & Kumar, B. (2021). Trace Element Zinc, a Nature's Gift to Fight Unprecedented Global Pandemic COVID-19. *Biological trace element*.
23. Almohanna HM, Ahmed AA, Tsatalis JP, Tosti A. The Role of Vitamins and Minerals in Hair Loss: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2019; 9:51.
24. Macdonald JB, Connolly SM, DiCaudo DJ. Think zinc deficiency: acquired acrodermatitis enteropathica due to poor diet and common medications. *Arch Dermatol* 2012; 148:961.
25. King JC. Assessment of techniques for determining human zinc requirements. *J Am Diet Assoc* 1986; 86:1523.
26. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and

# KONUŞMA METİNLERİ

- vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol 2001; 119:1417.
27. Brocard A, Knol AC, Khammari A, Dréno B. Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. A pilot study. Dermatology 2007; 214:325.
  28. Color atlas and synopsis of clinical dermatology, 3rd, Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolf K (Eds), McGraw Hill, New York 1997. p.442.
  29. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, et al. Zinc absorption and zinc status are reduced after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized study using 2 supplements. Am J Clin Nutr 2011; 94:1004.
  30. Prasad AS. Clinical, endocrinological and biochemical effects of zinc deficiency. Clin Endocrinol Metab 1985; 14:567.
  31. King, JC, Klein, CL. Zinc. In: Modern nutrition in health and disease, Shils ME, Olson JA, Shike M, et al. Lippincott, Philadelphia 2000. p.223.
  32. Schilsky ML, Blank RR, Czaja MJ, et al. Hepatocellular copper toxicity and its attenuation by zinc. J Clin Invest 1989; 84:1562.
  33. Vallee BL, Wacker We, Bartholomay Af, Hoch FL. Zinc metabolism in hepatic dysfunction. II. Correlation of metabolic patterns with biochemical findings. N Engl J Med 1957; 257:1055.
  34. Neurobiology of zinc and its role in neurogenesis Vijay Kumar<sup>1</sup> · Ashok Kumar<sup>2</sup> · Kritanjali Singh<sup>3</sup> · Kapil Avasthi<sup>2</sup> · Jong Joo Kim<sup>1</sup> Received: 5 July 2020 / Accepted: 3 December 2020 / Published online: 5 January 2021 © Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021.
  35. Numakawa T, Odaka H, Adachi N (2017) Actions of brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoid stress in neurogenesis. Int J Mol Sci 18(11):2312.
  36. Solati Z, Jazayeri S, Tehrani-Doost M, Mahmoodianfard S, Gohari MR (2015) Zinc monotherapy increases serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and decreases depressive symptoms in overweight or obese subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.
  37. Nam SM, Kim JW, Kwon HJ, Yoo DY, Jung HY, Kim DW, Hwang IK, Seong JK, Yoon YS (2017) Differential effects of low- and high-dose zinc supplementation on synaptic plasticity and neurogenesis in the hippocampus of control and high-fat diet-fed mice. Neurochem Res 42(11):3149–3159. <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2353-2>
  38. Skalny, A. V. Aschner, M. & Tinkov, A. A. (2021). Zinc. *Advances in food and nutrition research*, 96, 251–310. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2021.01.003>.
  39. Brewer GJ, & Kaur S. (2013). Zinc deficiency and zinc therapy efficacy with reduction of serum free copper in Alzheimer's disease. International Journal of Alzheimer's Disease, 2013, 586365.
  40. Khatua P, Mondal S, & Bandyopadhyay S. (2019). Effects of metal ions on AB42 peptide conformations from molecular simulation studies. Journal of Chemical Information and Modeling, 59(6), 2879–2893.
  41. Zhang, T. Pauly, T. & Nagel-Steger, L. (2018). Stoichiometric Zn<sup>2+</sup> interferes with the self-association of AB42: Insights from size distribution analysis. International journal of biological macromolecules, 113, 631–639.
  42. Sun H, Liu X, Ge H, Wang T, Wang Y, & Li W. (2017). Association between serum zinc levels and the risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. Biological Trace Element Research, 179(1), 45–51. [PubMed: 28160244].
  43. Chauhan AK, Mittra N, Kumar V, Patel DK, & Singh C. (2016). Inflammation and B-cell lymphoma-2 associated X protein regulate zinc-induced apoptotic degeneration of rat nigrostriatal dopaminergic neurons. Molecular Neurobiology, 53(8), 5782–5795.
  44. Pompano LM, & Boy E. (2021). Effects of dose and duration of zinc interventions on risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. Advances in Nutrition, 12, 141–160. nmaa087 Advance online publication. [PubMed: 32722790].
  45. Shohag H, Ullah A, Qusar S, et al. Alterations of serum zinc, copper, manganese, iron, calcium, and magnesium concentrations and the complexity of interelement relations in patients with obsessive-compulsive disorder. Biol Trace Elem Res 2012; 148:275.
  46. Sayyah M, Olapour A, Saeedabad Ys, et al. Evaluation of oral zinc sulfate effect on obsessive-compulsive disorder: a randomized placebo-controlled clinical trial. Nutrition 2012; 28:892.

# KONUŞMA METİNLERİ

47. Nahar Z, Azad MA, Rahman MA, et al. Comparative analysis of serum manganese, zinc, calcium, copper and magnesium level in panic disorder patients. *Biol Trace Elem Res* 2010; 133:284.
48. Zhao J, Dong X, Hu X, Long Z, Wang L, Liu Q, et al. (2016). Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 6(1), 1–10. [PubMed: 28442746].
49. Cui D, Han G, Shang Y, Mu L, Long Q, & Du Y. (2015). The effect of chronic prostatitis on zinc concentration of prostatic fluid and seminal plasma: A systematic review and meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion*, 31(9), 1763–1769.
50. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, et al. Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1004.
51. Akdas S, & Yazihan N. (2020). Cord blood zinc status effects on pregnancy outcomes and its relation with maternal serum zinc levels: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Pediatrics*, 16, 366–376. [PubMed: 31446568].
52. Zhu Q, Zhang L, Chen X, Zhou J, Liu J, & Chen J. (2016). Association between zinc level and the risk of pre-eclampsia: A meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 293(2), 377–382. [PubMed: 26386964].
53. Walter RM Jr, Uriu-Hare JY, Olin KL, et al. Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14:1050.
54. Cunningham JJ, Fu A, Mearkle PL, Brown RG. Hyperzincuria in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: concurrent zinc status and the effect of high-dose zinc supplementation. *Metabolism* 1994; 43:1558.
55. Skalnaya MG, Skalny AV, Yurasov VV, Demidov VA, Grabeklis AR, Radysh IV, et al. (2017). Serum trace elements and electrolytes are associated with fasting plasma glucose and HbA 1c in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Biological Trace Element Research*, 177(1), 25–32. [PubMed: 27752920].
56. Skalnaya MG, Skalny AV, Serebryansky EP, Yurasov VV, Skalnaya AA, & Tinkov AA (2018). ICPDRC-MS analysis of serum essential and toxic element levels in postmenopausal prediabetic women in relation to glycemic control markers. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 50, 430–434. [PubMed: 28941826].
57. Wang X, Wu W, Zheng W, Fang X, Chen L, Rink L, et al. (2019). Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 110(1), 76– 90. [PubMed: 31161192].
58. Islam MR, Attia J, Ali L, McEvoy M, Selim S, Sibbritt D, et al. (2016). Zinc supplementation for improving glucose handling in pre-diabetes: A double-blind randomized placebo controlled pilot study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 115, 39–46. [PubMed: 27242121].
59. Li YV (2014). Zinc and insulin in pancreatic beta-cells. *Endocrine*, 45(2), 178–189.
60. Solomou A, Meur G, Bellomo E, Hodson DJ, Tomas A, Li SM, et al. (2015). The zinc transporter Slc30a8/ZnT8 is required in a subpopulation of pancreatic  $\alpha$ -cells for hypoglycemia-induced glucagon secretion. *The Journal of Biological Chemistry*, 290(35), 21432–21442. [PubMed: 26178371].
61. Fan Y, Zhang C, & Bu J. (2017). Relationship between selected serum metallic elements and obesity in children and adolescent in the US. *Nutrients*, 9(2), 104.
62. Seo JA, Song SW, Han K, Lee KJ, & Kim HN (2014). The associations between serum zinc levels and metabolic syndrome in the Korean population: Findings from the 2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*, 9(8), e105990.
63. Payahoo L, Ostadrahimi A, Mobasser M, Bishak YK, Farrin N, Jafarabadi MA, et al. (2013). Effects of zinc supplementation on the anthropometric measurements, lipid profiles and fasting blood glucose in the healthy obese adults. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 3(1), 161. [PubMed: 24312830].
64. Abdollahi S, Toupchian O, Jayedi A, Meyre D, Tam V, & Soltani S. (2020). Zinc supplementation and body weight: A systematic review and dose–response meta-analysis of randomized controlled trials. *Advances in Nutrition*, 11(2), 398–411.
65. Kim J, & Ahn J. (2014). Effect of zinc supplementation on inflammatory markers and adipokines in young obese women. *Biological Trace Element Research*, 157(2), 101–106. [PubMed: 24402636].

# KONUŞMA METİNLERİ

66. Qi Y, Zhang Z, Liu S, Aluo Z, Zhang L, Yu L, et al. (2020). Zinc supplementation alleviates lipid and glucose metabolic disorders induced by a high-fat diet. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(18), 5189–5200.
67. Wong CP, Rinaldi NA, Ho E (2015) Zinc deficiency enhanced inflammatory response by increasing immune cell activation and inducing IL6 promoter demethylation. *Mol Nutr Food Res* 59(5): 991–999.
68. Beck FW, Prasad AS, Kaplan J, Fitzgerald JT, Brewer GJ (1997) Changes in cytokine production and T cell subpopulations in experimentally induced zinc-deficient humans. *Am J Phys* 272(6 Pt 1):E1002–E1007.
69. Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, & Rahimian J. (2020). Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *Journal of Medical Microbiology*, 69(10), 1228–1234.
70. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, & Aaseth J. (2020). Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19. *Nutrients*, 12(8), 2358.
71. Skalny AV, Timashev PS, Aschner M, Aaseth J, Chernova LN, Belyaev VE et al. (2021). Serum zinc, copper, and other biometals are associated with COVID-19 severity markers. *Metabolites*, 11(4), 244. 10.3390/metabo11040244.
72. Chandra RK (1984) Excessive intake of zinc impairs immune responses. *JAMA* 252(11):1443–1446.
73. Wastney ME, Ahmed S, Henkin RI. Changes in regulation of human zinc metabolism with age. *Am J Physiol* 1992; 263:R1162.
74. Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker EB, Rabbani P. Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA* 1978; 240:2166.
75. Barceloux DG. Zinc. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37:279.



# SÖZLÜ BİLDİRİLER







# SÖZEL BİLDİRİLER

S 01

## GERİATRİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA ÇOKLU İLAÇ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ÇAĞATAY ÇAVUŞOĞLU

MEHMET AKİF İNAN EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ GERİATRİ KLİNİĞİ, ŞANLIURFA, TÜRKİYE

**Amaç:** Polifarmasi, yaşlı hastalarda sık görülmektedir. Polifarmasinin önlenmesinde TIME (Turkish Inappropriate Medication Use in the Elderly) kriterleri oldukça başarılı olup, hekimlere ve hastalara ciddi fayda sağlamaktadır. Çalışmamızda geriatri polikliniğine başvuran hastaların TIME kriterlerine göre uygunsuz ilaç değerlendirilmesi yapılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza 1 ay içerisinde başvuran 21 hasta dahil edildi. Demografik veriler ve komorbid hastalıklar kaydedildi. TIME kriterlerine göre uygunsuz ilaç kullanımı belirlendi. Bu ilaçların etken maddeleri, grupları ve kullanım endikasyonları kayıt altına alındı.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması  $73\pm 9$  olup, hastaların %58' ini kadın hasta idi. Katılımcıların ilaç sayısı ortancası 6 (3-15) ve TIME to STOP kriterlerine göre yanlış ve gereksiz kullanılan ilaç sayısı 2 (0-7) idi. Katılımcıların %30.8'i diklofenak sodyum kullanırken, %23.1'ü hyosin n-metil bromür, %23.1'ü en az 2 ağrı kesicinin birlikte kullanıldığı tedavi, %15.4' ü diğer NSAİİ (Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar) ve %7.7' si asetaminofen kullanmaktaydı. Ağrı kesici kullanan hastaların %50'si diklofenak sodyum kullanmaktaydı ( $p=0.012$ ). Hipertansiyon hastalarının %29.4' ü diklofenak sodyum kullanmaktaydı ( $p>0.005$ ). Diyabet hastalarının %33.ü pioglitazon etken maddesini kullanmaktaydı ( $p=0.019$ ). Unutkanlığı olan hastaların %50'si tek başına ginkgo biloba ekstresi kullanmaktaydı ( $p=0.02$ ).

**Sonuç:** Polifarmasiyi önlemek için TIME kriterlerinin kullanılması, hastaların ilaç tedavisinin düzenlenmesinde önemli faydalar sağlayabilmektedir.

### EVALUATION OF FALL RISK WITH HENDRICH II FALL RISK MODEL IN ELDERLY INDIVIDUALS AND ITS RELATIONSHIP WITH MUSCLE STRENGTH, MASS AND PHYSICAL PERFORMANCE

AHMET ÇİĞİLOĞLU

GAZIANTEP UNIVERSITY, FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, DIVISION OF GERIATRIC MEDICINE, 27100 SAHINBEY, GAZIANTEP, TURKEY

**Objective:** The prevention of falls among older adults is one of the most important public health issues in today's aging society. There are various factors significantly affecting the risk of falls among older adults. We aimed to investigate fall risk assessed by the Hendrich II Fall Risk Model (HFRM) in elderly individuals and its relationship with muscle strength, muscle mass, and physical performance.

**Methods:** Two hundred and fifty-seven older adults were included in the study. Demographic data and comorbidities of the patients were recorded. HFRM, assessing 7 fall risk factors including risky drug use, neuropsychiatric status, and physical performance, was used. A total score of  $\geq 5$  indicates a high risk of fall according to the HFRM. All the patients were also evaluated for body composition, handgrip strength, gait speed, and mental status.

**Results:** The mean age of the patients was  $71.7 \pm 5.7$  years. The proportion of female patients was 52.1%. Most of them were in the 65-74 aged group and polypharmacy was present in almost half of them. Those with an HFRM score of  $\geq 5$  had statistically lower scores of handgrip strength (HGS), skeletal muscle mass index (SMMI), gait speed, and Tinetti Balance and Gait Assessment (TBGA), and a higher prevalence of sarcopenia and polypharmacy. There was a statistically significant negative correlation between HFRM score and HGS ( $r = -0.536$ ,  $p = 0.000$ ), SMMI ( $r = -0.504$ ,  $p = 0.000$ ), gait speed ( $r = -0.719$ ,  $p = 0.000$ ), and TBGA ( $r = -0.798$ ,  $p = 0.000$ ) scores.

**Conclusion:** Evaluation of muscle strength, muscle mass, and physical performance together with HFRM and TBGA may help to better evaluate the characteristics of falls in the elderly. Our study reveals the importance of evaluating the elderly in terms of fall risk with a comprehensive geriatric evaluation.

**Table 1. Participants' socio-demographic characteristics (n=257)**

Variables	N	%
Age*	71.7 $\pm$ 5.7	
<b>Age group</b>		
• 65-74	183	71.2
• $\geq 75$	74	28.8
<b>Gender</b>		
• Male	123	47.9
• Female	134	52.1
<b>Education level</b>		
• Uneducated/primary school	211	82.1
• High school	30	11.7
• University	16	6.2
<b>Smoking status</b>		
• Yes	32	12.5
• No	225	87.5
<b>Comorbidities</b>		
• Hypertension	163	64.2

# SÖZEL BİLDİRİLER

• Hyperlipidemia	86	33.4
• Diabetes mellitus	85	33.1
• Coronary artery disease	76	29.6
• Cerebrovascular/neurodegenerative disease	32	12.5
• Asthma/COPD	32	12.5
• Malignancy	14	5.4
<b>Number of medications<math>\geq</math>5</b>		
• Male	47	40.2
• Female	70	59.8
• Total	117	45.5

\* Data is presented as mean $\pm$ SD. COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

**Table 2. Fall risk, muscle strength, muscle mass, and physical performance assessment results of the participants**

Variables	N	%
<b>HFRM Score</b>		
• <5	131	51
• $\geq$ 5	126	49
<b>HGS</b>		
<b>Male</b>		
• <32 kg	55	44.7
• $\geq$ 32 kg	68	55.3
<b>Female</b>		
• <22 kg	78	58.2
• $\geq$ 22 kg	56	41.8
<b>SMMI</b>		
<b>Male</b>		
• <9.2	21	17.1
• $\geq$ 9.2	102	82.9
<b>Female</b>		
• <7.4	66	49.3
• $\geq$ 7.4	68	50.7
<b>Gait speed</b>		
• <0.8 m/s	119	46.3
• $\geq$ 0.8 m/s	138	53.7
<b>Sarcopenia</b>		
• Male	20	16.3
• Female	54	40.3
• Total	74	28.8
<b>TBGA score</b>		
• $\leq$ 18	92	35.8
• 19-23	49	19.1
• $\geq$ 24	116	45.1
<b>MMSE</b>		
• $\leq$ 17	23	8.9
• 18-23	47	18.3
• $\geq$ 24	187	72.8

HFRM, The Hendrich II Fall Risk Model; HGS, Hand grip strength; SMMI, Skeletal muscle mass index adjusted for height, TBGA: Tinetti Balance and Gait Assessment, MMSE, Mini-mental state examination.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Table 3. Muscle strength, muscle mass, and physical performance assessment results of the patients according to the fall risk levels**

Variable	HFRM<5	HFRM≥5	p value	Total
<b>HGS†</b>				
• Male	33.09±4.12	24.43±6.35	0.000*	29.64±6.65
• Female	23.97±5.84	18.04±6.36	0.000*	20.56±6.79
<b>SMMI†</b>				
• Male	10.52±0.85	9.33±1.81	0.000*	10.04±1.43
• Female	9.06±0.95	6.91±0.66	0.000*	7.82±1.33
<b>Gait speed†</b>	0.94±0.16	0.65±0.16	0.000*	0.80±0.21
<b>TBGA†</b>	25.00±2.06	16.94±3.31	0.000*	21.04±4.87
<b>MMSE†</b>	25.54±3.50	25.07±4.52	0.350	25.31±4.03
<b>Sarcopenia</b>	2 (1.5%)	72 (57.1%)	0.000*	74 (28.8%)
<b>Polypharmacy</b>	50 (38.2%)	67 (53.2%)	0.016*	117 (45.5%)

†Data are presented as mean±SD. \*Significant at p<0.05; HFRM, The Hendrich II Fall Risk Model; HGS, Hand grip strength (kg); SMMI, Skeletal muscle mass index adjusted for height, TBGA: Tinetti Balance and Gait Assessment; MMSE, Mini-mental state examination.

**Table 4. Correlation analysis results between HFRM, HGS, SMMI, Gait Speed, and TBGA scores**

		HFRM	HGS	SMMI	Gait Speed	TBGA
<b>HFRM</b>	r		-0,536	-0,504	-0,719	-0,798
	p		0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
<b>HGS</b>	r	-0,536		0,646	0,480	0,533
	p	0,000*		0,000*	0,000*	0,001*
<b>SMMI</b>	r	-0,504	0,646		0,566	0,559
	p	0,000*	0,000*		0,000*	0,000*
<b>Gait Speed</b>	r	-0,719	0,480	0,566		0,717
	p	0,000*	0,000*	0,000*		0,000*
<b>TBGA</b>	r	-0,798	0,533	0,559	0,717	
	p	0,000*	0,001*	0,000*	0,000*	

r: Spearman correlation co-efficient; \*:Significant at p<0.01.

HFRM, The Hendrich II Fall Risk Model; HGS, Hand grip strength (kg); SMMI, Skeletal muscle mass index adjusted for height, TBGA: Tinetti Balance and Gait Assessment.

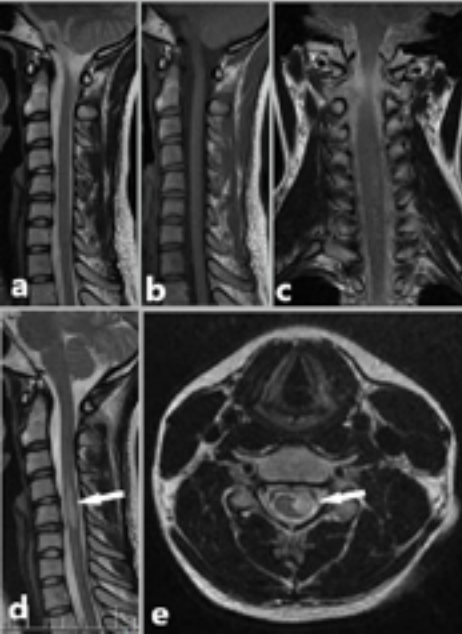
### PİLATES EGZERSİZİ SONRASI GÖRÜLEN BROWN-SEQUARD SENDROMU: OLGU SUNUMU

ALİ AKAR, ÜMİT ALİ MALÇOK

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI

**Giriş:** Brown-Sequard Sendromu (BSS), lateral kord sendromu olarak da olarak bilinen omuriliğin nadir görülen inkomplet lezyonudur. Semptomlar; lezyon seviyesinin altında ipsilateral propriosepsiyon, vibrasyon ve hafif dokunma duyusunun yanısıra motor fonksiyonlarda kayıp ve kontrolateral ise ağrı ve ısı duyusunun kaybı ile karakterizedir (1-3). BBS'nin en sık nedenleri, penetran travmatik yaralanmalar, hematomlar, tümörler, infiltratif hastalıklar ve multiple sklerozdur (2,4-9). Literatürde çocukluk çağında servikal bölgede pilates sonrası gelişen BSS olgusu bildirilmemiştir. Bu olgumuzu sunmamızdaki amacımız çocukluk çağında yapılan hafif sportif egzersizlerde dahi BSS gelişebileceği ile ilgili farkındalığı arttırmayı amaçladık.

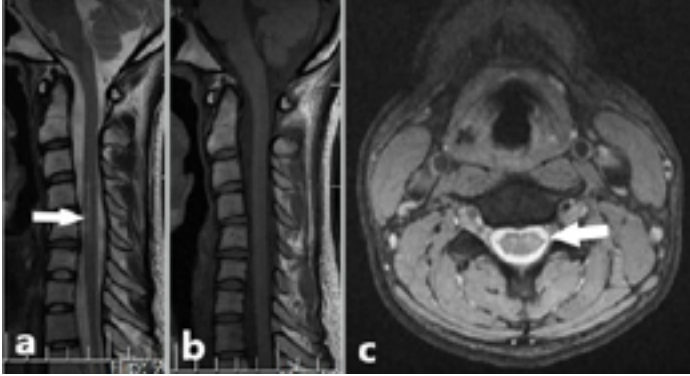
**Olgu:** Daha önce herhangi bir şikayeti olmayan 17 yaşında kadın hasta. Müracaatından 24 saat önce başlayan vücudunun sol tarafında uyuşma ve güçsüzlük ile ilçe devlet hastanesine müracaat etmiş. Çekilen beyin tomografisinin normal olarak değerlendirilmesi üzerine serebrovasküler hastalık ön tanısı ile kurumumuza sevk edilmiş. Hastanemiz acil servisinde yapılan nörolojik muayenesinde şuur açık, GKS: 15, pupiller izokorik ve ışık refleksi +/- idi. Motor muayenesine göre sol üst ekstremitede 2/5, sol alt ekstremitede 3/5 kuvvetinde idi. Ense sertliği yoktu ve kerning ve brudzinski testleri negatif idi. Acil serviste çekilen ilk beyin ve servikal tomografisi normal idi. Erken dönemde elde edilen beyin MRG, difüzyon MRG, MR anjio ve servikal MRG'lar normal olarak değerlendirildi (Resim1 a,b,c). Hasta pediatrik nöroloji kliniği tarafından serebrovasküler hastalık ön tanısı yatırıldı. Yapılan EMG tetkiki normal olarak raporlandı. Hastanın hemogram, biyokimya ve serolojik tetkikleri normaldi. Nörolojik bulguların ortaya çıkmasından 4 gün sonra yapılan servikal MRG'da medulla spinalisin sol tarafında, C4-5 seviyesinden C5-6 seviyesine uzanan, T2 sekansında hiperintens, T1 sekansında izointens imajı veren bir lezyon tespit edildi (Resim 1 d,e).



**Resim 1:** Servikal MRG görüntüleri ((a,b,c) ilk başvuru esnasında ve (d,e) dördüncü gün kontrol görüntüler). a) Servikal sagittal T2 sekansı b) Servikal sagittal T1 sekansı c) Servikal koronal T2 sekansı d) Servikal sagittal T2 sekansında C4-6 seviyesinde hiperintensite görünümü beyaz ok ile gösterilmiştir. e) Servikal aksiyel T2 sekansında C5 seviyesinde medulla spinalisin sol yarısında hiperintensite görünümü beyaz ok ile gösterilmiştir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

Hastadan tekrar anamnez alındığında şikayetinden 1 gün önce pilates yaptığı ve o sırada hafif boyun ağrısı olduğu ve ağrısının o gün geçtiği öğrenildi. Tarafımızdan yapılan muayenesinde, sol üst ekstremitede 2/5, altta 3/5 parazi, sol hemihipoestezi ve vücudunun sağ tarafında ağrı ve ısı duyusu kaybı mevcuttu. Hasta BSS tanısı ile kliniğimize devir alındı. Yapılan ince kesitli servikal tomografi normal olarak değerlendirildi. Travma sonrası 4. günde müracaat etmesi nedeni ile steroid tedavisi uygun görülmedi. Hastaya servikal boyunluk takıldı. Kollajen doku hastalığı yönü ile genetik konsültasyonu yapıldı ve genetik taramasında patoloji tespit edilmedi. Egzersiz programının birinci haftasında nörodefisitlerinde düzelme oldu. Genişletilmiş Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon programına alındı. Bir ay sonra yapılan kontrol servikal MR'da C4-6 seviyesindeki ödemin azaldığı görüldü (Resim 2). Üçüncü ayın sonunda nörodefisitlerinin tamamen gerilediği görüldü ve ilk yıl 3 ay ara ile takip edildi.



**Resim 2:** Üçüncü ay kontrol Servikal MRG görüntüleri a) Servikal sagittal T2 sekansında lezyondaki küçülme beyaz ok ile gösterilmiştir. b) Servikal sagittal T1 sekansı c) Servikal aksiyel T2 sekansında lezyondaki küçülme beyaz ok ile gösterilmiştir.

**Tartışma:** İlk olarak 1849'da tanımlanan BSS medulla spinalisin bir yarısındaki yaralanmaya bağlı gelişen ve nadir görülen inkomplet yaralanmadır (1-3). Hasar gören bu bölgede inen lateral kortikospinal yolların, çıkan dorsal kolonların ve lateral spinotalamik yollarının fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Klinik olarak lezyonun altında aynı tarafta motor fonksiyonlarda ve pozisyon, dokunma ve vibrasyon duyularında kayıp, karşı tarafta ise ağrı ve ısı duyusunda kayıp ile tanı konulabilir (2,4-6). BSS'nin en sık nedeni penetran yaralanmalardır (5). Diğer nedenler tümörler, hematomlar, cerrahi sonrası, infiltratif hastalıklar, multiple skleroz, vertebral disk patolojileri ve künt spinal travmalardır (2,4-11). Literatüre bakıldığında, yaygın olmamakla birlikte künt travma sonrası BSS olgularının bildirildiği, ancak çocukluk çağında özellikle de pilates sonrası görülen bir olgunun bildirilmediği görüldü. Çocukluk çağında bildirilen olgular genellikle penetran spinal yaralanmaya bağlı idi (6,13). Künt travma sonrası bildirilen çoğu BSS olgusuna, kemik kırığı ve/veya ligamentöz yaralanma da eşlik etmektedir. Kırık veya ligamentöz yaralanmanın olmadığı durumlarda ise disk protrüzyonu, vasküler hasar, vertebral cisimlerin geçici subluksasyonu veya omurlüğün gerilmesi gibi mekanizmalar etkili olabilmektedir (5,11). Olgumuzda olduğu gibi semptomların bir gün sonra ortaya çıkması ve ilk radyolojik görüntülerde bulgu vermemesi, kemik kırığı ve ligamentöz yaralanmanın olmaması, omurlikteki lezyonun gerilmeye bağlı olduğu ve iskemik bulguların artması ile birlikte klinik ve radyolojik bulgulara yansıdığı şeklinde açıklanabilir. BSS'nun omurga bölgelerine göre dağılımına bakıldığında; %75 torakal, %17 servikal ve %8 lomber omurgada olduğu görülmektedir (5,6). Bizim olgumuzda ise hasarlanan bölge C4-6 seviyesinde idi.

BSS'nun hem kökenini hem de doğasını belirlemek için tercih edilen görüntüleme yöntemi MRG'dir (1). MRG bindiği gibi medulla spinalisi ve çevreleyen yumuşak dokuları, genel omurga dizilimini ve intervertebral diskleri detaylı olarak vizüalize etmektedir (1). Olgumuza ilk müracaatında yapılan beyin ve servikal MR görüntülemeleri normal sınırlarda idi. Ancak nörolojik kayıpların düzelmemesi üzerine 4. gün yapılan servikal MR görüntülemesinde, C4-6 seviyesindeki meduller yapının sol yarısında intensite değişikliği geliştiği görüldü (Resim 1 d,e). Bu kadar sık MR görüntüleme yapılması klinik olarak düzelmeyen olgularda kontrol MR çekimlerinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. X-ray grafileri ve BT taramaları, travmatik yaralanmalarda ve kırık veya osteofitik oluşum gibi kemik anormalliklerini saptamak amacı ile kullanılmaktadır. Biz de olgumuzda servikal X-ray grafi ve BT görüntülemesi modalitelerini kullandık. Ancak elde edilen imajlarda belirgin bir patolojik duruma rastlanılmadı.

# SÖZEL BİLDİRİLER

BSS'da tedavi medullayı hasara uğratan nedene yönelik olarak değişmektedir. Örneğin medullaya bası yapan bir lezyon varsa cerrahi yöntem ile bu bası ortadan kaldırılmalıdır. İlgili kemik veya disk parçaları çıkarılmalı, yer kaplayan hematomlar boşaltılmalı ve omurganın yeniden dizilimi sağlanmalıdır. Medikal tedavide, destekleyici tedavilerin yanında steroid tedavisi tartışmalı olsada ilk 8 saat içinde başlanırsa etkili olabileceği bildirilmiştir (12). Kliniğimizde geç spinal travma olgularına steroid tedavisi verilmediğinden ve tanının 4 gün sonra konulabilmesi nedeni ile steroid tedavisi uygun görülmedi. Servikal koller 3 ay boyunca kullandı ve hastaya 1 aylık fizik tedavi ve rehabilitasyon programına alındı. Prognozunun diğer inkomplet spinal yaralanmalara göre daha iyi olduğu ve özellikle künt travmalara bağlı gelişen BSS olgularında prognozun daha iyi olduğu bildirilmiştir. Künt travma sonrası BSS gelişen hastaların, yaralanmadan sonraki 6 ay içinde neredeyse tam olarak düzeldiği bildirilmiştir (1,5,7,9). Nörolojik fonksiyonun geri kazanılması (nöronal plastisite), ödem düzelirken hasarlı aksonlardaki iletim bloğunun çözülmesine ve ayrıca kordun yaralanmamış tarafının medulla işlevine olan katkısına bağlanmaktadır (1,5). Bizim olgumuzda rehabilitasyon programının 3. ayının sonunda nörolojik fonksiyonlarda tam düzelme olduğu görüldü. BSS gelişen olguların genelinde servikal travma öyküsü bulunmamaktadır. Bu olguda olduğu gibi idiopatik hemiparazi kliniği ile müracaat eden olgularda öncelikli olarak serebrovasküler hastalıklar araştırılmaktadır. BSS de erken tanı tedavinin başarısını değiştirmektedir. Dolayısı ile ayırıcı tanılar arasında BSS'nin de yer alması gerekmektedir. Anamnezin ayrıntılara dikkat edilerek alınması, tüm sinir sistem muayenesi ve MRG görüntülemeler BSS tanısı koymada izlenmesi gereken aşamaları oluşturmaktadır. Ayrıca acil müracaat esnasında çekilen ilk MRG'nin normal olması BSS tanısını ekarte ettirmemektedir. Dahası klinik bulguları açıklanamayan hastalarda 48-72 saat sonra kontrol MR planlanması önerilir.

**Sonuç:** BSS'deki nörolojik defisitler erken tanı ve tedavi ile büyük oranda düzelmektedir. Sonuç olarak klinik ile uyumlu ayırıcı tanılar arasında BSS'nin de bulunabilmesi için bu sendrom hakkında farkındalığın artırılması ile servikal meduller yaralanmalara bağlı nörolojik kayıplar azaltılabilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Brown-Sequard Sendromu, Omuruluk yaralanması, Pilates

## Kaynaklar:

1. Maurice H. Lipper, Jonas H. Goldstein, Huy M. Do. Brown-Sequard Syndrome of the Cervical Spinal Cord after Chiropractic Manipulation. AJNR Am J Neuroradiol 19:1349-1352, August 1998.
2. Rajmohan B. Brown-Séquard syndrome following stab injury. ANZ J Surg. 2006 Aug;76(8):760-2. doi: 10.1111/j.1445-2197.2006.03853.
3. Tattersall R, Turner B. Brown-Séquard and his syndrome. Lancet. 2000 Jul 1;356(9223):61-3. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02441-7. Erratum in: Lancet 2000 Jul 22;356(9226):344. PMID: 10892778.
4. Belo D, Teixeira JC, Lavrador JP. Postoperative Brown-Séquard syndrome: case report and review of the literature. J Surg Case Rep. 2020 Dec 26;2020(12): rjaa460. doi: 10.1093/jscr/rjaa460. PMID: 33391637; PMCID: PMC7765703.
5. Henderson SO, Hoffner RJ. Brown-Sequard syndrome due to isolated blunt trauma. J Emerg Med. 1998 Nov-Dec;16(6):847-50. doi:10.1016/s0736-4679(98)00096-1.
6. Moin H, Khalili HA. Brown Séquard syndrome due to cervical pen assault. J Clin Forensic Med. 2006 Apr;13(3):144-5. doi: 10.1016/j.jcfm.2005.10.003. Epub 2005 Dec 13. PMID: 16356750.
7. Oller DW, Boone S. Blunt cervical spine Brown-Séquard injury. A report of three cases. Am Surg. 1991 Jun;57(6):361-5. PMID: 2048846.
8. Peacock WJ, Shrosbree RD, Key AG. A review of 450 stabwounds of the spinal cord. S Afr Med J. 1977 Jun 25;51(26):961-4. PMID: 888030.
9. Rodríguez-Quintero JH, Romero-Velez G, Pereira X, Kim PK. Traumatic Brown-Séquard syndrome: modern reminder of a neurological injury. BMJ Case Rep. 2020 Nov 30;13(11): e236131. doi: 10.1136/bcr-2020-236131. PMID: 33257359; PMCID: PMC7705369.
10. Herr RD, Barrett J. An unusual presentation of Brown-Sequard syndrome. Ann Emerg Med. 1987 Nov;16(11):1285-8. doi: 10.1016/s0196-0644(87)80241-x. PMID: 3662191.

# SÖZEL BİLDİRİLER

11. Mastronardi L, Ruggeri A. Cervical disc herniation producing Brown-Sequard syndrome: case report. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Jan 15;29(2): E28-31. doi: 10.1097/01.BRS.0000105984.62308.F6. PMID: 14722422.
12. Fehlings MG, Wilson JR, Tetreault LA, Aarabi B, Anderson P, Arnold PM, Brodke DS, Burns AS, Chiba K, Detorri JR, Furlan JC, Hawryluk G, Holly LT, Howley S, Jeji T, Kalsi-Ryan S, Kotter M, Kurpad S, Kwon BK, Marino RJ, Martin AR, Massicotte E, Merli G, Middleton JW, Nakashima H, Nagoshi N, Palmieri K, Skelly AC, Singh A, Tsai EC, Vaccaro A, Yee A, Harrop JS. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Acute Spinal Cord Injury: Recommendations on the Use of Methylprednisolone Sodium Succinate. *Global Spine J*. 2017 Sep;7(3 Suppl):203S-211S. doi: 10.1177/2192568217703085. Epub 2017 Sep 5. PMID: 29164025; PMCID: PMC5686915.
13. Issaivanan M, Nhlane NM, Rizvi F, Shukla M, Baldauf MC. Brown-Séquard-plus syndrome because of penetrating trauma in children. *Pediatr Neurol*. 2010 Jul;43(1):57-60. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.03.016. PMID: 20682206.



### BİLGİSAYARLI TORAKS TOMOGRAFİSİNDE İNSİDENTAL ENDOKRİNOLOJİK BULGULAR

MEHTAP ILGAR<sup>1</sup>, LEZAN KESKİN<sup>2</sup>

1. TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ, MALATYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ , RADYOLOJİ KLİNİĞİ, MALATYA  
2. TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ, MALATYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ , ENDOKRİNOLOJİ KLİNİĞİ, MALATYA

**Giriş:** Toraks BT günümüzde yaygın kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Görüntüleme alanına genellikle tiroid bezi, meme ve sürenal bezler de dahil olmaktadır. Toraks BT çekim amacı bu organları görüntülemek için değildir ancak bu organlardaki herhangi bir patoloji insidental olarak görülebilir.

Tiroid bezi sağ ve sol loblardan oluşan, orta hatta isthmus ile bağlanan, vasküler, kapsüllü bir yapıdır. Her lob yaklaşık 2 cm kalınlığında, 3 cm genişliğinde ve 5 cm uzunluğundadır. Tiroid apeksi superiorda orta tiroid kırıkarak seviyesinde bulunur. Bezin alt kenarı beşinci veya altıncı trakeal halka seviyesindedir (1). Tiroid nodülleri oldukça yaygındır ve yetişkinlerde %50'ye kadar görülebilir. Ultrasonografi tiroid nodüllerini değerlendirmek için en iyi görüntüleme yöntemidir. Kolay uygulanabilir, radyasyon içermez ve maligniteyi öngörebilir (2). BT rutin tiroid görüntülemede kullanılmaz ancak insidental olarak tiroid nodülleri, boyutları ve kalsifikasyonları saptanabilir.

Toraks BT de değerlendirilebilecek diğer bir bulgu insidental jinekomastidir. Erkek memesinde subareolar alanda  $\geq 2$  cm glandüler meme dokusu jinekomasti olarak kabul edilir (3). Jinekomasti prevalansı %32-65 arasında rapor edilmiştir (4). Fizyolojik, idiopatik, sistemik hastalıklar, hormon kullanımı gibi birçok nedenle görülebilir. Nodüler, dendritik ya da diffüz paternde olabilir. Jinekomastinin tümoral kitlelerden ayırımının yapılması önemlidir. Ayırıcı tanıda mamografi ve ultrasonografi kullanılabilir.

İnsidental sürenal kitle primer adrenal hastalığı araştırmak dışındaki nedenlerle yapılan radyolojik incelemede tesadüfen saptanan 1 santimetreden büyük sürenal lezyondur (5). İnsidentalomalar benign ya da malign olabilir. Bu lezyonlar arasında adenomlar, feokromositomalar, miyelolipomlar, gangliyonöromalar, adrenal kistler, hematomlar, adrenokortikal kanserler, metastazlar ve diğer nadir sebepler bulunabilir. Benign-malign ayırımında tanısal görüntüleme bulguları faydalı olabilir (6).

Radyoloji uzmanı tarafından toraks BT tetkikleri raporlanırken insidental patolojilere dikkat edilmesi ve raporlanması önemlidir. Böylece hastalar endokrinoloji uzmanına yönlendirilerek erken tanı ve tedavi sağlanabilir. Ayrıca ek tetkik yapılmadan bu patolojilerin prevalansını belirlemede faydalı olabilir.

**Gereç ve Yöntem:** Nisan- Haziran 2020 tarihlerinde Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi radyoloji bölümüne sevk edilen ve kontrastlı toraks BT çektiren 18 yaş ve üzeri tüm hastalar (207 hasta) çalışmaya dahil edildi. Hastaların BT görüntüleri retrospektif olarak PACS sisteminden radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. İnceleme tiroid bezi, meme ve sürenal beze yönelik yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede SPSS 22.0 versiyon program kullanıldı. Karşılaştırmalarda ki-kare ve t testi yapıldı.

**Bulgular** Hastalar 18-93 yaşları arasında olup ortalama yaş  $54,1 \pm 18,5$  bulundu. Hastaların 112'si (%54,1) erkekti.

Tiroid nodülü 63(%30,4) hastada görüldü. Nodül boyutları 3 ile 61 milimetre arasındaydı ve ortalaması 13,1 milimetre bulundu. Hastaların 35 (%16,9)'unda tek nodül varken 28(%13,5) hastada 2 ve üzerinde nodül vardı. Yaş arttıkça nodül görülme oranı artmaktaydı ( $p=0,011$ ). Kadınlarda nodül görülme sıklığı erkeklerden daha fazlaydı ( $p=0,001$ ). Bulgular tablo 1 de sunulmuştur.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo1: Tiroid bezinde yaşa ve cinsiyete göre nodül görülme durumu**

	Nodül var n(%)	Nodül yok n(%)	Tüm hastalar n(%)	P değeri
Ortalama yaş ± SD	59,0 ± 17,5	51,9 ±18,6	54,1 ± 18,5	0,011
Kadın	40(42,1)	55(57,9)	95(100)	0,001
Erkek	23(20,5)	89(79,5)	112(100)	
Toplam	63(30,4)	144(69,6)	207(100)	

n: Hasta sayısı; SD: Standart deviasyon

Çalışmamızda erkek hastaların 19'unda (%17,0) jinekomasti mevcuttu. Jinekomastisi olan ve olmayan hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,807).

Sürrenal insidentaloma 33 hastada (%15,9) mevcuttu ve minimum boyutu 10 mm, maksimum boyutu 25 mm ölçüldü.3 hastada her iki sürrenalde de insidentaloma görüldü. İnsidentaloması olan hastaların yaş ortalaması olmayanlara göre yüksek olmakla birlikte yaş ortalamaları açısından anlamlı farklılık bulunmadı(p=0,053). Cinsiyete göre de farklılık saptanmadı (p=0,480). Bulgular tablo 2 de özetlenmiştir.

**Tablo 2: Sürrenalde yaşa ve cinsiyete göre insidentaloma görülme durumu**

	İnsidentaloma var n(%)	İnsidentaloma yok n(%)	Tüm hastalar n(%)	P değeri
Ortalama yaş ± SD	59,8 ± 17,1	53,0 ±18,6	54,1 ± 18,5	0,053
Kadın	17(17,9)	78(82,1)	95(100)	0,480
Erkek	16(14,3)	96(85,7)	112(100)	
Toplam	33(15,9)	174(84,1)	207(100)	

n: Hasta sayısı; SD: Standart deviasyon

**Tartışma:** Geniş popülasyona dayalı çalışmalar, palpasyonla tanımlanan tiroid nodüllerinin prevalansının %4 ile %7 arasında olduğunu belirtmektedir. Görüntüleme çalışmaları, çoğu iyi huylu olan 10 kata kadar daha fazla sayıda nodül saptamıştır . Otopsi çalışmaları, tiroid nodüllerinin tüm yetişkinlerin %50 ila %60'ında mevcut olabileceğini tahmin etmektedir (7). Kadınlar erkeklerden daha sık etkilenir ve 70 yaşından büyük kadınlarda tiroid nodüllerinin prevalansı yaşla birlikte %50'ye çıkar (8). Tıbbi teknolojideki gelişmeler ve görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı insidental tiroid nodüllerinin raporlanma oranını artırmıştır. Bu raporlarda hastaların görüntüleme bulgularına göre risk sınıflandırması yapılması faydalı olabilir. Bu nodülleri yönetmedeki birincil amaç, malign lezyonları benign durumlardan ayırt etmektir. Gerektiğinde daha ileri değerlendirme, biyopsi ve cerrahi müdahale şarttır. Bizim çalışmamızda hastaların %30,4'ünde nodül görüldü ve kadınlarda nodül görülme oranı daha yüksekti. Nodül büyüklüğü 10 mm üzerinde olan ve/veya malignite şüphesi taşıyan( solid nodül, kontür düzensizliği, hipoeoik yapı, mikrokalsifikasyon) her hasta endokrinoloji polikliniğine yönlendirildi. Hastalardan ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ile sitopatolojik değerlendirilmesi yapıldı.

Jinekomasti erkek memesinin en yaygın patolojisidir ve prevalansı %32 ile %65 arasında rapor edilmiştir (9). Jinekomasti duktal ve stromal dokunun benign proliferasyonu ile ortaya çıkar. Unilateral ya da bilateral olabilir. Testesteron ve östrojen seviyelerinin dengesizliği, hormon salgılayan tümörler, endokrin hastalıklar, siroz, obesite, bazı ilaçlar, madde bağımlılığı gibi nedenlerle ya da idiyopatik olabilir (10). Bizim çalışmamızda %17 oranında görülmüş olup literatüre oranla düşüktür. Hastaların endokrinoloji taramaları ile beraber özellikle altta yatan hormonal değerlendirme ve insülin direnci tedavisi düzenlendi. Plastik cerrahi ile konsülte edildi.

Rastlantı ile saptanan adrenal kitleler (adrenal insidentaloma), adrenal bez ilişkili herhangi bir yakınma veya fizik muayene bulgusu olmayan kişilere yapılan rutin görüntülemeler sırasında saptanan lezyonların genel adıdır(11). Üzerinde görüş birliği olmasa da genel eğilim çapı 10 mm veya üzerinde olan lezyonların adrenal insidentaloma

# SÖZEL BİLDİRİLER

ma olarak kabul edilmesi yönündedir(12). Sürrenal insidentaloma prevalansı değişik çalışmalarda %1.05 ila % 8.7 arasında rapor edilmiştir (13,14). Erişim kolaylığı, düşük maliyeti ve kısa tetkik süresi nedeni ile BT adrenal lezyonların değerlendirilmesinde ilk kullanılacak tetkik olarak bir adım öne geçmektedir(12) Sürrenal insidentaloma görüntüleme çalışmaları ve endokrinoloji uzmanının dahil olduğu multidisipliner yaklaşım gerektirir. İnsidentalomaların büyük bir kısmı klinik olarak fonksiyonel olmayan benign adenomlardır. Fonksiyonel adenomlar tüm lezyonların %10'undan azdır. Tüm lezyonların %2'sinden azını oluşturan malign lezyonları ayırd edebilmek ve tedavilerini sağlamak önemlidir. Bizim çalışmamızda bu oran diğer çalışmalara oranla oldukça yüksek olup 15,9 bulundu. Hastaların hormonal değerlendirilmeleri (cushing, feokromositoma, primer hiperaldosteronizm ) ile ayırt edilerek fonksiyone ve non fonksiyone hastalarımız cerrahi ile konsey sonrası operasyon, takip ve izlem olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda görüldüğü gibi BT tetkiklerinde insidentaloma görülme oranları yüksektir. Radyoloji uzmanları BT tetkiklerini raporlarken bu alanlara da dikkat etmelidir. Bu hastaların yönetimi konusunda radyoloji ve endokrinoloji uzmanlarının birlikte çalışması faydalı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler :** Bilgisayarlı Tomografi, Tiroid, Meme, Sürrenal

## REFERANSLAR

1. Saeedan MB, Aljohani IM, Khushaim AO, Bukhari SO, Elnaas ST. Thyroid computed tomography imaging: pictorial review of variable pathologies. *Insights Imaging*. 2016; 7(4): 601–617.
2. Phillip S. Incidental thyroid nodules detected on CT, MRI, or PET-CT scans correlate well with subsequent ultrasound evaluation. *Clinical Thyroidology for the Public* 2017; 10(8):10-11
3. Aslan Ö, Bayraktaroğlu S, Çinkooğlu A, Ceylan N, Savaş R, Oktay A. Prevalence of Incidental Gynecomastia by Chest Computed Tomography in Patients with a Prediagnosis of COVID-19 Pneumonia. *Eur J Breast Health* 2021; 17(2): 173-179
4. Klang E, Kanana N, Grossman A, Raskin S, Pikovsky J, Sklair M, et al. Quantitative CT assessment of gynecomastia in the general population and in dialysis, cirrhotic, and obese patients. *Acad Radiol* 2018; 25: 626- 635.
5. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma") NIH Consens State Sci Statements. 2002;19: 1–25.
6. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, et al. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol*. 2009;161:513–27.
7. Fisher SB, Perrier ND. The Incidental Thyroid Nodule. *CA CANCER J CLIN* 2018; 68: 97–105
8. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodüle. *N Engl J Med*. 1993; 328: 553-559.
9. Klang E, Kanana N, Grossman A, Raskin S, Pikovsky J, Sklair M, et al. Quantitative CT assessment of gynecomastia in the general population and in dialysis, cirrhotic, and obese patients. *Acad Radiol* 2018; 25: 626- 635.
10. Barros AC, Sampaio Mde C. Gynecomastia: physiopathology, evaluation and treatment. *Sao Paulo Med J* 2012; 130: 187-197.
11. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocrine Practice* 2009;15:1–20.
12. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, AME Position Statement on adrenal incidentaloma *European Journal of Endocrinology*(2011)164 851–70.
13. Kokko JP, Brown TC, Berman MM. Adrenal adenoma and hypertension. *Lancet*. 1967;1(7488):468-470.
14. Hedeland H, Ostberg G, Hökfelt B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes. *Acta Med Scand*. 1968;184(3):211-214.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 05

## COVID 19 PANDEMİSİ VE AŞILAMA SÜRECİNİN NÖROLOJİ PRATIĞİNE ETKİLERİ

GÜLGÜN UNCU<sup>1</sup>, DEMET ÖZBABALIK ADAPINAR<sup>2</sup>

1. ESKİŞEHİR ŞEHİR HASTANESİ  
2. İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ

**Amaç:** Norolojik hastalıklar bütün dünyada en fazla sağlık yükü oluşturan hastalık gruplarından. Coğu kronik ve iyi takip edilmesi gereken risk faktörlerine bağlı olan norolojik hastalık alanına koronavirus hastalığı-19 (COVID-19) pandemisi ile yeni ve ağır bir yük daha eklenmiştir. Norolojik sisteme etkileri giderek daha fazla görülmekte olan Covid 19'un norolojik tutulum yapma sıklığı ve mekanizmaları multidisipliner ekip içinde norologların da yer alması ile daha iyi anlaşılabilir. Diğer bir önemli durum ise, COVID-19 nedeniyle yapılan olaganustu düzenlemelerin kronik gidisli, sik ve düzenli kontrol gerektiren ya da akut mudahale gerektiren nöroloji hastaların izlem ve tedavilerini aksatabilme durumudur. Biz bu çalışma ile enfeksiyon ve aşı sürecinin nörolojik hastalıkların kliniğine etkisini belirlemeyi amaçladık

**Gereç yöntemi:** Çalışmamızda Nisan 2020-Temmuz 2021 tarihleri arasında farklı klinik prezantasyonlar ile nöroloji polikliniğine başvuran öyküsünde Covid 19 enfeksiyonu ve/veya Covid 19 aşı uygulamaları sonrasında yakınması ortaya çıkan toplam 65 hasta dahil edildi. Hastaların klinik özellikleri, demografik özellikleri, görüntüleme ve laboratuvar bulguları ile prognozları kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 24ü erkek 41 i kadın toplam 65 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 52 olarak saptandı. 42 hasta Covid enfeksiyon tanısı sonrasında , 27 hasta aşı uygulaması sonrasında farklı nörolojik tutulum ile izlendi. Demans tanısı olup klinik kötüleşme olan hasta %24 olarak saptandı. Deliryum tablosu ile başvuran hastalar ise toplam hastaların %18 idi.

**Sonuç:** Çalışmamızda pandemi sürecinin ve sonrasında aşı sürecinin de nörolojik hastalıkların klinik prezantasyonlarında farklı prognostik etkilere sahip olduğunu saptadık. Aynı zamanda hasta ve bakım verenlerin mevcut hastalıkları ile ilgili kaygılarının arttığını gözlemledik. Devam etmekte olan süreçte öğrendiklerimiz ile geliştirilecek yeni yöntemlerin planlanmasının ; hastaların tanı, tedavi ve takip sürecini gerek uzaktan yönetebilmek gerekse diagnostik ikilemleri çözmek adına kapsamlı çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz

S 06

## ANTI-TNF TEDAVİSİ ÖNCESİ LATENT TÜBERKÜLOZ TARAMASINDA TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ İLE QUANTİFERON TESTİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZKAN VARAN<sup>1</sup>, UMUT KALYONCU<sup>2</sup>, SEDAT KİRAZ<sup>2</sup>

1. YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ YENİMAHALLE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ROMATOLOJİ BÖLÜMÜ  
2. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ROMATOLOJİ BİLİM DALI

**Giriş:** TNF-alfa, birçok inflamatuvar hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. Son yıllarda giderek artan bir şekilde, TNF-alfa'nın biyolojik aktivitelerini antagonize eden anti-TNF ilaçlar romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

Anti-TNF ilaçlar, romatolojik hastalıkların tedavisinin temelini oluşturan DMARDs gibi geleneksel tedavilere dirençli durumlarda kullanılan biyolojik tedavilerdir (1). Diğer tüm ilaçlarda olduğu gibi bu ajanlarda da etkinliğin yanı sıra yan etkiler açısından güvenilirlik önemli bir konudur. Anti-TNF ilaçların enfeksiyonlar ve enfeksiyon dışı (demiyelinizan hastalık, lupus-benzeri klinik tablo, konjestif kalp yetmezliği, maligniteler) yan etkileri mevcuttur (2).

Anti-TNF ilaçlar tedavide kullanılmaya başlandıktan sonra tüberküloz insidansında artış gözlemlenmiştir. Özellikle tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerde latent tüberküloz enfeksiyonunun reaktivasyonu anti-TNF tedavisi için önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu nedenle anti-TNF tedavi başlamadan önce tüberküloz enfeksiyon tanısı için çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir. Anti-TNF tedaviye başlamadan önce akciğer grafisi, tüberkülin deri testi (TDT) ve Quantiferon ile hastaların taraması genel kabul gören yaklaşımdır. Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED) kılavuzuna göre TDT sonucu  $\geq 5$  mm olan hastalara latent tüberküloz için izoniazid profilaksi başlanması önerilmektedir. Quantiferon testi sonucu pozitif gelen hastalarda profilaksi başlanması önerilmektedir. İzoniazid ile profilaksinin hepatotoksitesi ve nöropati gibi ciddi yan etkileri mevcuttur (3). Bu nedenle hastaların gereksiz ilaç maruziyetine neden olmamak amacıyla profilaksi kararı önemlidir. Özellikle BCG aşısı olanlarda TDT sonucu etkilenmektedir. Quantiferon bu etkenlerden daha az etkileneceği için daha güvenilir bir sonuç verebilir (4,5).

Bu çalışmada, anti-TNF tedavi öncesi latent tüberküloz enfeksiyonu taraması için kullanılan TDT ve Quantiferon sonuçlarının ve profilaksi başlanma oranlarının karşılaştırılması planlanmıştır.

**Materyal ve Method:** Çalışmanın tamamı retrospektif olarak dosya taraması şeklinde gerçekleştirildi. Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde anti-TNF tedavi başlanmış 1297 hasta çalışmaya dahil edildi. TDT kullanılan 781 hasta çalışmaya alındı. Quantiferon testi kullanılan 516 hasta çalışmaya dahil edildi.

Latent tbc taraması için TDT yapılması önerilen hastaların TDT sonucu  $>5$  mm olması durumunda pozitif kabul edilip İNH profloksisi başlanması ve 9 ay kullanması önerilmektedir. Quantiferon testi pozitif gelen hastalara İNH profilaksisi başlanması önerilmektedir.

Çalışmamızda anti-TNF tedavi öncesi latent tbc açısından taranan hastalarda TDT ve quantiferon test sonuçları arasındaki farklar ve profilaksi başlanma oranı karşılaştırılması amaçlandı. Ayrıca TDT ve quantiferon aynı anda bakılmış hastalarda testleri sonuçları arasında farklılığa göre uyum karşılaştırılması planlandı.

Hastaların yaş, cinsiyet, tanı tarihi, primer romatolojik hastalığı kaydedildi. TDT ve quantiferon sonuçları kaydedildi. İNH profilaksisi başlanıp başlanmadığı kaydedildi, başlandı ise başlanma tarihi kaydedildi. Hastaların çekilmiş akciğer grafileri aynı kişi tarafından değerlendirildi, akciğer grafi değerlendirme bulguları kaydedildi.

TDT ve quantiferon adı altında iki grup oluşturuldu. TDT testi yapılan hastalar TDT grubuna, Quantiferon testi yapılan hastalar quantiferon grubuna dahil edildi. TDT sonucu  $\geq 5$  mm üzerinde ise pozitif olarak kabul edildi.  $<5$ mm

# SÖZEL BİLDİRİLER

olan sonuçlar negatif olarak kabul edildi. Gruplar kendi içinde test sonuçları, yaş, cinsiyet, tanı, başlanan tedavi, akciğer grafisi bulgularına göre karşılaştırılarak değerlendirildi. Ayrıca quantiferon grubunda TDT sonucu bilinen 46 hasta değerlendirildi. 46 hastanın TDT ve quantiferon sonuçları karşılaştırılarak uyum değerlendirildi.

TDT uygulama tekniği mantoux yöntemi, sol kolun iç yüzüne 0,1 ml ppd deri altına enjekte edilmesi, uygulanmıştır. PPD verildikten 72 saat sonra doktorlar tarafından değerlendirilmiştir.

İstatiksel analizler SPSS versiyon 15 kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu incelendi. Tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Tüberkülin deri testi ile ordinal değişkeni grupları arasında Mann-Whitney U testi ve kruskal-wallis testi kullanılarak karşılaştırma yapıldı. TDT ve quantiferon grupları arasında, sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığını saptamak için ki-kare testi kullanıldı. Quantiferon ve TDT testlerinin uyumu kappa testi ile değerlendirildi. p-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza, anti-TNF tedavi başlanmış 1297 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 575'i (%44,3) erkek, 722'si (%55,7) kadın idi. Çalışmaya katılanların yaş ortalaması  $42,5 \pm 13,0$  idi. Hastaların 803'ü (%61,9) ankilozan spondilit, 401'i (%30,9) romatoid artrit, 82'si (%6,3) psoriatrik artrit tanısı mevcuttu. 11 hasta (%0,8) juvenil romatoid artrit tanısı ile izleniyordu. Anti-TNF tedavi olarak hastaların 402'sine (%30,9) adalimumab, 397'sine (%30,6) infliksimab, 439' na (%33,8) etanercept başlanmıştı. 15 hastaya (%1,1) golimumab tedavisi başlanmıştı.

Çalışmaya dahil edilen 1297 hastanın 781'i (%60,2) latent Tbc taraması için TDT testi ile taranmıştı. 2001 ile 2011 yılları arasında başlanan tedavileri kapsayan 781 hastanın 348'si (%44,6) erkek, 433'ü (%55,4) kadın idi. TDT ile taranan hastaların yaş ortalaması  $43,8 \pm 13,0$  idi. TDT ile taranan hastaların 494'nün (%63) ankilozan spondilit, 243'nün (%31,1) romatoid artrit, 37'sinin (%4,7) psoriatrik artrit tanısı mevcuttu. 7 hasta (%0,8) juvenil romatoid artrit tanısı ile izleniyordu. Anti-TNF tedavi olarak hastaların 211'ne (%27) adalimumab, 264'ne (%33,8) infliksimab, 306'sına (%39,2) etanercept başlanmıştı.

Çalışmaya dahil edilen 1297 hastanın 516'sı (%39,8) latent Tbc taraması için quantiferon ile taranmıştı. 2011 yılından itibaren başlanan tedavileri kapsayan 516 hastanın 227'si (%44) erkek, 289'u (%56) kadın idi. Quantiferon grubu hastaların yaş ortalaması  $40,5 \pm 12,8$  idi. Quantiferon ile taranan hastaların 309'nun (%59,9) ankilozan spondilit, 158'nin (%30,6) romatoid artrit, 45'nin (%8,7) psoriatrik artrit tanısı mevcuttu. 4 hasta (%0,8) juvenil romatoid artrit tanısı ile izleniyordu. Anti-TNF tedavi olarak hastaların 191'ne (%37) adalimumab, 133'ne (%25,8) infliksimab, 177'sine (%34,3) etanercept başlanmıştı. 15 hastaya (%2,9) golimumab tedavisi başlanmıştı. İlgili veriler Tablo 1'te sunulmuştur.

**Tablo 1. Yaş, Cinsiyet, İlaçlar ve Primer Romatolojik Hastalık İle İlgili Veriler**

		TDT		Quantiferon		Toplam	
		Sayı (n)	Yüzde %	Sayı (n)	Yüzde %	Sayı (n)	Yüzde %
Cinsiyet	kadın	433	55,4	289	56	722	55,7
	erkek	348	44,6	227	44	575	44,3
İlaç	adalimumab	211	27,0	191	37	402	30,9
	infliksimab	264	33,8	133	25,8	397	30,6
	etanercept	306	39,2	177	34,3	439	33,8
	golimumab	0	0	15	2,9	15	1,1
Primer Romatolojik hastalık	AS	494	63,2	309	59,9	803	61,9
	RA	243	31,1	158	30,6	401	30,9
	JRA	7	0,8	4	0,7	11	0,8
	PSA	37	4,7	45	8,7	82	6,3

AS:ankilozan spondilit, RA:romatoid artrit, JRA:juvenil romatoid artrit, PSA:psoriatrik artrit, TDT:tüberkülin deri testi

# SÖZEL BİLDİRİLER

TDT ile taranan 781 hastanın TDT sonuçları değerlendirildi. Hastaların 87'sinin (%11,1) TDT sonucu 0 mm olduğu saptandı. Hastaların 591'nin (%71,2) TDT sonucu 5mm ve üzerinde olduğu saptandı. Hastaların 138'nin (%17,7) 1-4 mm arasında, 126'sının (%16,1) 5-9 mm arasında, 231'nün (%27,3) 10-14 mm arasında olduğu saptandı. 217'sinin (%27,8) ise TDT sonucu 15 mm ve üzerinde olduğu saptandı. TDT ile taranan hastaların 635'ine (%81,3) İNH profilaksisi başlandığı saptandı.

Quantiferon ile taranan 516 hastanın sonuçları değerlendirildi. Hastaların %78,7 sinin (N=406) Quantiferon sonucu negatif olduğu saptandı. Hastaların %21,3 'ünün (N=110) ise quantiferon sonucu pozitif olduğu saptandı. Anti-TNF öncesi latent tbc taraması açısından kılavuz önerilerine göre TDT ve quantiferon sonuçları karşılaştırıldığında, TDT ile taranan hastaların %71,2 sinin sonucu 5 mm ve üzerine olduğu, quantiferon sonuçlarına göre ise %21,3 'ünün sonuçları pozitif olarak saptanmıştı. Böylece latent tbc profilaksi başlama durumu açısından quantiferon ile taranan hastaların ilaç endikasyonu anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür.

46 hastanın TDT ve quantiferon sonuçlarının ikisinde bulunmaktaydı. TDT ve quantiferon sonuçları birlikte değerlendirildi. 46 hastanın 10'nun (%21,7) sonucu pozitif, 36'sının (%78,3) negatif idi. 46 hastanın 33'nün (%71,7) TDT sonucu  $\geq 5$  mm idi. TDT sonucu 0 mm olan 10 hastanın tamamının quantiferon sonucu negatif olduğu saptandı. TDT sonucu pozitif ( $\geq 5$ mm) ve quantiferon sonucu negatif olan 24 hasta (%52,1) saptandı. TDT sonucu negatif (<5 mm) ve quantiferon sonucu pozitif olan hasta saptanmadı. TDT pozitif ve quantiferon pozitif hasta sayısı 10 (%21,7) olarak saptandı. TDT ve quantiferon negatif hasta sayısı 12 (%26,2) olarak saptandı. Her iki testin toplam uyumu oranı %47,9 olarak saptandı. Her iki testin uyumu istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p=0,066$ ,  $kappa=0,179$ ).

1297 hastanın çekilen akciğer grafileri değerlendirildi. 1106 hastanın çekilmiş akciğer grafisi vardı. 1106 hastanın 966'sının (%87,3) akciğer grafisi bulguları normaldi. Hastaların akciğer grafilerinin 95'inde (%8,5) nodül, 43'ünde (%3,8) fibrotik sekel değişiklikler saptandı. TDT testi ile taranan hastaların 559'nun (%85,2), quantiferon ile taranan hastaların 407'sinin (%90,4) akciğer grafi bulgularının normal olduğu saptandı. İlgili veriler Tablo 2'te sunulmuştur.

**Tablo 2. Akciğer Grafisi Bulguları İlgili Veriler**

Akciğer grafisi	TDT		Quantiferon		Toplam	
	Sayı (N)	Yüzde %	Sayı (N)	Yüzde %	Sayı (N)	Yüzde %
Normal	559	85,2	407	90,4	966	87,3
Nodül	68	10,3	27	6	95	8,5
Fibrotik sekeldeğişiklik	27	4,1	16	3,6	43	3,8
Plevral efüzyon	2	0,4	0	0	2	0,1

*TDT: tüberkülin deri testi*

TDT ve quantiferon ile akciğer grafisi bulguları karşılaştırıldı. TDT sonucu 0 mm olan hastalarda akciğer grafisi normal olan hasta oranı %87,3, >15 mm olan hastalarda % 83,4 oranında olduğu saptandı. Akciğer grafisi ile TDT arasında anlamlı ilişki saptanmadı( $p=0,47$ ). Quantiferon sonucu pozitif olan hastalarda akciğer grafisi normal olan hasta oranı %81,1, negatif olan hastalarda %92,8 oranında olduğu saptandı. Test sonucu negatif olan hastalarda akciğer grafisi normal yüzdesi anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ( $p<0,005$ ).

**Tartışma:** TNF-alfa, birçok inflamatuvar hastalığın patogenezinde önemli rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF-alfa'nın biyolojik aktivitelerini antagonize eden anti-TNF ilaçlar romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başladıktan sonra tüberküloz insidansında artış gözlemlenmiştir. Özellikle tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerde latent tüberküloz enfeksiyonun reaktivasyonu anti-TNF tedavisi için önemli bir sorun teşkil etmektedir. Anti-TNF tedavi başlamadan önce akciğer grafisi, tüberkülin deri testi (TDT) ve quantiferon ile hastaların taranması genel kabul gören yaklaşımdır. RAED kılavuzuna göre TDT sonucu  $\geq 5$  mm olan hastalara latent tüberküloz için izoniyazid profilaksi başlanması önerilmektedir (6). Quantiferon testi sonucu pozitif gelen hastalarda profilaksi başlanması önerilmektedir (3).

Latent tüberküloz taraması için TDT ve Quantiferon testleri kullanılmaktadır. TDT ucuz ve kolay uygulanabilir bir

# SÖZEL BİLDİRİLER

yöntemdir. Quantiferon için laboratuvar şartlarının oluşması gereklidir. Aynı zamanda TDT'ye göre pahalı bir yöntemdir. Ancak TDT sonuçlarını etkileyen birçok etken bulunmaktadır. Özellikle BCG aşısı TDT sonuçlarını etkilemektedir (7,8) TDT' nin uygulamasında, testi değerlendirmek için hastanın geri gelmesi, testin uygulanmasının ve değerlendirilmesinin değişkenlik göstermesi ve yorum farklılıkları içermesi gibi zorluklar içermektedir. Ayrıca BCG aşılması ve tüberküloz dışı mikobakteri infeksiyonlarından kaynaklanan yanlış pozitif sonuçlar nedeniyle BCG ile capraz reaksiyon vermeyecek antijenlerin bulunması ve quantiferon testlerinin uygulanmaya başlaması bu açıdan önemlidir. Quantiferon daha pahalı bir test olmasına rağmen tek vizitte tamamlanması, dış etkenlerden az etkilenmesi, BCG ve diğer mycobacterium türlerinden daha az etkilenmesi nedeniyle yanlış pozitiflik ve negatiflik oranı daha azdır. Ayrıca TDT için doğrulama amacıyla tekrar yeni testler gerekebilir, böylece maliyet artabilir (7,8). CDC'nin 2010 yılında yayınlanan kılavuzunda BCG aşının yaygın olarak uygulandığı ülkelerde tüberküloz enfeksiyon taraması için quantiferon kullanılması önerilmektedir (9). TDT sonuçlarının etkilenmesi nedeniyle gereksiz profilaksi başlanmakta ve ilaç yükü artmakta yan etkilere maruz kalınmaktadır. Ülkemizde BCG aşısı rutin aşı programında yer almaktadır. BCG aşıları hasta sayısının yüksek olduğu göz önünde bulundurulursa quantiferon testinin kullanılması mantıklı bulunabilir (7,8).

Çalışmamızda, TDT sonucu  $\geq 5$  mm olan hasta oranı %71,2, quantiferon pozitif olan hastaların oranı % 21,3 olarak saptandı. RAED kılavuzuna, göre anti-TNF öncesi latent tbc profilaksisi başlama endikasyonu TDT ile taranan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir. BCG aşılamanın yüksek olduğu ülkemizde aradaki farkı bu aşının oluşturduğu düşünülmüştür. İki testin arasındaki uyum değerlendirildiğinde, iki test arasındaki toplam uyumun %62,7 olduğu saptandı. İstatistiksel olarak uyum saptanmadı. BCG aşılamanın yüksek olduğu ülkemizde, bu uyumsuzluğunun nedeninin BCG aşısı olduğu düşünülmüştür.

İspanya'da TST ve quantiferon testlerinin latent tbc tanısı açısından değerlendiren bir çalışmada, 214 otoimmünite ile ilişkili inflamatuvar hastalık tanısı olan 214 hasta ve 100 sağlıklı kontrol hastası dahil edilmiştir. İnflamatuvar hastalarda TST pozitiflik oranı %24,3, quantiferon pozitiflik oranı %21, kontrol hastalarında TDT pozitiflik oranı %23, quantiferon pozitiflik oranı %16 olarak saptanmıştır. İnflamatuvar hasta grubunda TDT ve quantiferon birlikte negatiflik oranı %69,5, birlikte pozitiflik oranı %14,2 olarak saptanmıştır. Kontrol hasta grubunda, birlikte negatiflik oranı %83,8 ve birlikte pozitiflik oranı %14,2 olarak saptanmıştır (10). Yapılan bir meta-analizde, Quantiferon T-spot TB testinin duyarlık oranı %90, Quantiferon -TB GOLD testinin %78, Quantiferon-TB GOLD IN TUBE (QFT-GIT) %70, TST %77 oranında olduğu belirtilmiştir. Quantiferon testinin spesifitesi BCG aşısızlarda %99, BCG aşılarında %93, TDT testinin spesifitesi BCG aşısızlarda %97, BCG aşılarında %59 olduğu belirtilmiştir (11).

Çalışmamızda, TDT ve quantiferon sonuçları akciğer grafisi bulguları karşılaştırıldı. TDT ile akciğer grafisi bulguları arasında anlamlı ilişki saptanamadı. Quantiferon sonucu negatif olan hastalarda akciğer grafisi bulgularının normal olma oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Anti-TNF kullanan hastalarda tüberküloz gelişme sıklığını araştıran Türkiye'de yapılan bir çalışmada akciğer grafisi normal olan hastaların oranı %74,9 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda %87,3 olarak saptandı (12). Bu iki benzer sonuç Türkiye'de alınması nedeniyle, BCG aşısının etkisinden söz edilebilir. BCG aşısı nedeniyle TDT sonuçları güvenilir bir tarama olamayabilir. Bu nedenle quantiferon tarama için daha güvenilirdir. Quantiferon pozitif olanların akciğer grafisi bulgularındaki anlamlı farklılık bu düşünceyi desteklemektedir.

Çalışmamızda, TDT ile tarananlara %71,2 oranında profilaksi başlamak gerekirken, quantiferon ile tarananlara %21,3 oranında profilaksi başlanması gerektiği çalışmamızda ortaya konulmuştur. İNH profilaksisinin getireceği ek ilaç yükünün yanında, hepatotosite, periferik nöropati gibi ciddi yan etkilerden korunulması açısından bu durumun önemli olduğu düşünülmektedir. BCG aşılama oranının yüksek olduğu ülkemizde, quantiferon ile taramanın, gereksiz İNH profilaksi başlanma oranını düşüreceğini göstermesi açısından çalışmamız önemli bir değer taşımaktadır.

**Sonuç:** Sonuç olarak, anti-TNF tedavisi öncesi tüm hastaların latent tbc açısından taranması gereklidir. Tarama için TDT ve quantiferon testleri kullanılabilir. Literatürde her iki testin duyarlılığının birbirine yakın olduğu görül-



# SÖZEL BİLDİRİLER

mektedir. BCG aşısızlarda özgüllük değerleri de birbirine yakın olduğu görülmektedir. Ancak BCG aşılılar TDT'nin özgüllüğü ve güvenilirliği düşmektedir. Ayrıca BCG aşısı TDT sonucunu etkilemektedir. Bu nedenle birçok rehber BCG aşısı olanlarda quantiferon kullanımını önermektedir. Ayrıca anti-TNF tedavi gibi immunsupresif durumlarda quantiferonun tercih edilmesinin daha doğru olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, quantiferon ile taranan hastalara daha düşük oranda latent tbc açısından pozitiflik saptanmıştır. Bu nedenle hastalara gereksiz profilaksi başlandığı görülmektedir. Ülkemiz gibi yüksek aşı oranı olan ülkelerde aşidan daha az etkilenen quantiferon testinin tercih edilmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann RheumDis* 2010;69(6):964-75.
2. PAY S, Türkiye Klinikleri *J Med Sci* 2006, 26:430-440
3. Kalfa M, Aksu K. Anti-tümör nekrozis faktör- $\alpha$  tedavisi ve enfeksiyon *RAED Dergisi* 2011;3(3-4):49-56
4. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340e54.
5. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to TNF antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010
6. Keser G, Direskeneli H, Akkoç N, ve ark. TNF- $\alpha$  engelleyici ilaç kullanan olguların tedavi öncesinde tüberküloz açısından değerlendirilmesi ve alınması gerekli önlemler. *RAED II.Uzlaş Toplantısı Raporu*, 7 Mayıs 2005, izmir.
7. Gerald H. Mazurek, MD, John Jereb, MD, Andrew Vernon, MD . Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection --- United States, 2010 June 25, 2010 / 59(RR05);1-25
8. Barnes PF. Diagnosing Latent Tuberculosis Infection: Turning Glitter to Gold. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 5-6.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection - United States, 2010. *MMWR* 2010;59(No. RR-5):1-26.
10. Susana Casas, Ana Andreu, Xavier Juanola. Diagnosis of tuberculosis infection by tuberculin skin test and a whole-blood interferon- $\gamma$  release assay in patients considered for anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 71 (2011) 57-65
11. Pai M, Zwering A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177- 84.
12. Coşkun Doğan, Nesrin Kırıl. Anti TNF-Alfa Kullanan Hastalarda Tüberküloz Sıklığı. *Türk Toraks Dergisi* 2012; 13: 93-8

S 07

## LOKAL İLERİ PANKREAS KANSERİ HASTALARINDA KEMORADYOTERAPİ ÖNCESİ TROMBOSİT-ALBÜMİN ORANININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

AHMET KÜÇÜK<sup>1</sup>, ERKAN TOPKAN<sup>2</sup>

1. MERSİN ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ, MERSİN, TÜRKİYE
2. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI, ADANA, TÜRKİYE.

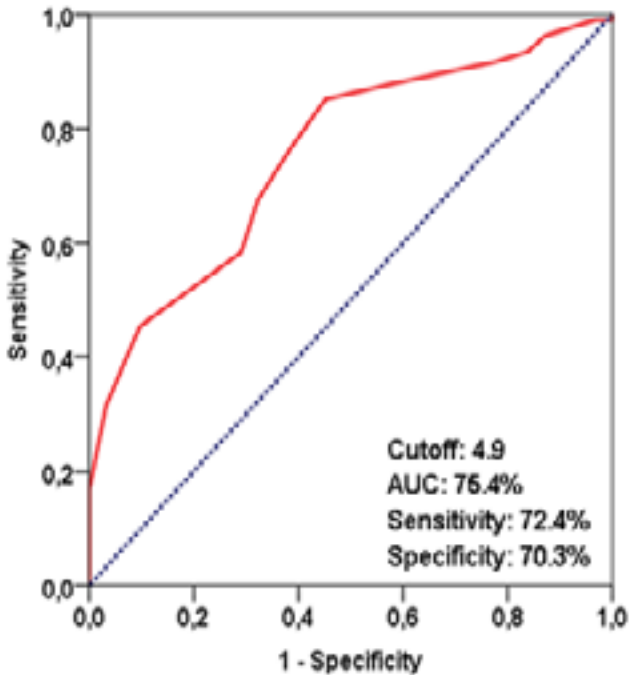
**Amaç:** Lokal ileri rezektabl olmayan pankreas adenokarsinomu (LİPK) hastalarının kemoradyoterapi öncesi (KRT) serum trombosit-albümin oranının (TAO) sağkalım sonuçları üzerinde ki prognostik önemini retrospektif olarak araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza KRT alan toplam 139 LİPK hastasını dahil ettik. Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi analizi kullanılarak, hayatta kalma sonuçlarını yeniden şekillendiren KRT öncesi kesme değeri araştırdık. TAO seviyeleri ile genel sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalım (PS) sonuçları arasındaki korelasyonlar sırasıyla birincil ve ikincil son noktalar olarak belirledik.

**Bulgular:** 15,7 aylık medyan takip döneminde (%95 CI: 11.6-19.8), tüm kohort için medyan ve 5 yıllık OS oranları 14,4 ay (%95 CI: 11.8-17) ve %14,7 iken, PS oranları ise 7,8 ay (%95 CI: 6.5-9.1) ve %11,2 idi. ROC eğrisi analizi ile hem GS hem de PS için 4,9 noktasında ideal bir TAO kesme değeri ile [Eğrinin altındaki alan (AUC): %75,4; duyarlılık: %72,4; özgüllük: %70,3] hastaları TAO<4.9 (N=60) ve TAO≥4.9 (N=79) olarak TAO kohortuna ayırdık: Bu iki grubun karşılaştırmalı analizi sırasıyla TAO≥4.9 ve TAO<4.9 için GS (11.2 aya karşı 18,6 ay ve 5 yılda %9,8'e karşı %20,9, p=0.003) ve PS (7 aya 14,3 ay ve 5 yılda %7,6'ya karşı %16,2 p=0.001) anlamlı olarak TAO<4.9 lehine daha iyi sonuç vermiştir. Çok değişkenli analizlerde ise N0 lenf nodu durumu, CA 19-9≤90 U/mL ve TAO<4.9, GS ve PS'nin bağımsız prognostik öngörücüleri olarak bulunmuştur.

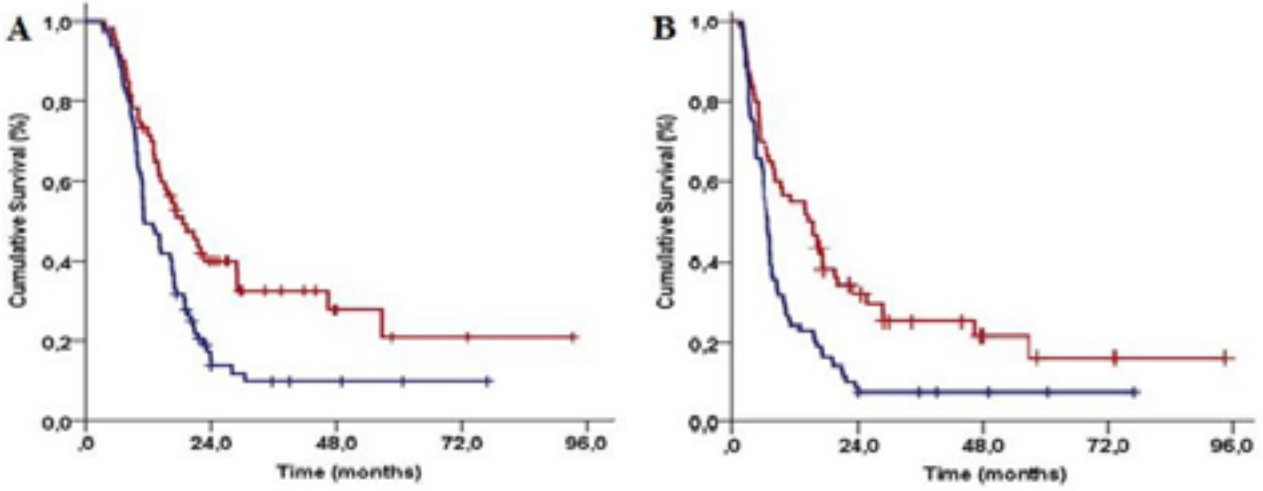
**Sonuç:** KRT ile tedavi edilen inoperabl LİPK hastalarında KRT öncesi yüksek TAO (≥4.9) değerleri sağlam ve bağımsız olarak anlamlı derecede daha kötü GS ve PS sonuçları vermiştir.

Şekil 1. Kesme değeri için ROC eğrisi analizlerinin sonuçları.



# SÖZEL BİLDİRİLER

Şekil 2. Trombosit-albümin oranı (TAO) sağ kalım sonuçları: (a) progresyonsuz ve (b) genel sağ kalım (kırmızı çizgi: TAO<4.9 ve mavi çizgi: TAO≥4.9).



### POLİKİSTİK BÖBREK HASTALARIMIZDA İNTRAKRANİYAL ANEVİRİZMA SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ALPER ALP

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, NEFROLOJİ BİLİM DALI, MUĞLA

**Amaç:** Polikistik böbrek hastalığı diyabetik nefropati, hipertansif nefropati ve glomerülofritlerden sonra kronik böbrek hasarının en sık görülen 4. sebebi, aynı zamanda herediter böbrek hastalığının da en sık sebebidir. Renal replasman tedavisi alan hastalarda görülme sıklığı %5-20 (yaşla doğru orantılı artış) olarak bildirilmektedir. Böbreklerde yaygın ve multipl kist oluşumu ve renal fonksiyonlarda bozulmayla seyreder. Renal hasarlanmanın yanında böbrek dışı organ/sistem tutulumları da görülebilmektedir. En sık ekstrarenal tutulum karaciğerde kistlerdir. Bunun dışında özellikle intrakraniyal anevrizmalar mortalite ve morbidite açısından önem taşımaktadır. Görülme sıklığı farklı serilerde %8-10 arasında yoğunlaşmaktadır. Polikistik böbrek hastalarının tümünde intrakraniyal anevrizma taraması kılavuzlarda rutin olarak önerilmese de sebep olabileceği katastrofik sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda görüntüleme yöntemleriyle tespitinin önemi değer kazanmaktadır. Bu çalışmada polikistik böbrek hastalarında intrakraniyal anevrizma sıklığı ve hastaların genel özellikleri araştırılmıştır.

**Yöntem:** Nefroloji polikliniğinde takipli olan 18 yaş ve üzerindeki polikistik böbrek hastaları çalışmaya alınmıştır. Kranial MR anjiyografi veya beyin bt anjiyografi çekilen ve medikal bilgilerine eksiksiz ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta dosyaları geriye yönelik taranmıştır. Hastaların kraniyal görüntüleme raporlarına ek olarak, üre, kreatinin, GFR düzeyleri, sodyum, potasyum, ürik asit, hemoglobin değerleri, makroskopik hematüri ve nefrolithiazis öyküleri gibi parametreler değerlendirilmiştir.

**Sonuçlar:** Çalışmamıza kriterleri karşılayan 126 hasta alındı. Bunların 62'si erkek (% 49,2), 64'ü kadındı (%50,8). Ortalama kreatinin seviyesi 2,07 mg/dl idi. 26 hasta evre 1 (%20,6), 36 hasta evre 2 (%28,6), 16 hasta evre 3a (%12,7), 13 hasta evre 3b (%10,3), 16 hasta evre 4 (%12,7), 19 hasta evre 5 (%15,1) idi. Hastaların %51,6'sında hipertansiyon vardı ve 16 hasta (%12,7) kronik hemodiyaliz programındaydı. Makroskopik hematüri öyküsü 13 (%10,3) hastada, nefrolithiazis ise 15 (%11,9) hastada bulunmaktaydı. Tüm hastaların 6'sında (%4,7) intrakraniyal anevrizma saptandı. 3 hastada açık cerrahi, 3 hastada ise coil öyküsü mevcuttu.

**Tartışma:** Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı kromozom 16 üzerindeki PKD1 ve kromozom 4 üzerinde bulunan PKD2 genlerindeki mutasyon sonucu ortaya çıkar. Prevalansı her 1000 canlı doğumda 1 olarak bildirilmektedir. Bu hasta grubunda renal fonksiyonların standart takibinin yanında böbrek dışı tutulumlarının da tanısı ve takibi klinik pratikte çok önemlidir. Karaciğer kistleri, mitral valv prolapsusu, serebral anevrizmalar, pankreatik kistler, kolonda divertiküller, abdominal veya inguinal herniler en sık rastlanılan komplikasyonlardır. Bunların içinde intrakraniyal anevrizmalar en önemli ve ciddi olanıdır. En sıklıkla subaraknoid kanama olmak üzere, intraserebral kanamaya da yol açabilir. Özellikle ailede anevrizma öyküsü olan hastalarda risk daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise anevrizması olan 6 hastanın 5'inde bilinen aile öyküsü mevcut değildi. Bu hastalarda sıklıkla eşlik eden hipertansiyon anevrizma gelişimi için hem katkı sağlamakta hem de rüptürü kolaylaştırabilmektedir. Çalışmamızda hipertansiyon sıklığı %51,6 bulunmuştur. Cost-effective yaklaşım ve hasta anksiyetesine sebep olmamak için otozomal polikistik böbrek hastalarında rutin anevrizma taramasını önermeyen yaklaşımlar mevcut olmakla birlikte rüptüre sekonder intrakraniyal kanamanın mortalite ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle bu hastalarda rutin tarama klinik pratiğin bir parçası olabilir.

S 09

## COMPARISON OF THE BLOOD PRESSURE VARIABILITY PARAMETERS FOR PREDICTION OF FUTURE HYPERTENSION IN YOUNG PATIENTS

MEHMET ÖZGEYİK

ESKİŞEHİR CITY HOSPITAL / CARDIOLOGY DEPARTMENT

**Background and Aim:** Hypertension is one of the leading disease all over the world. Early onset, especially at a young ages, makes this disease more dangerous. Blood pressure variability parameters are new entities for predicting cardiovascular diseases. Many studies have been conducted for early diagnosis of hypertension in young patients. In this study, we aimed to investigate which blood pressure variability method is the best predictor for future hypertension in young individuals.

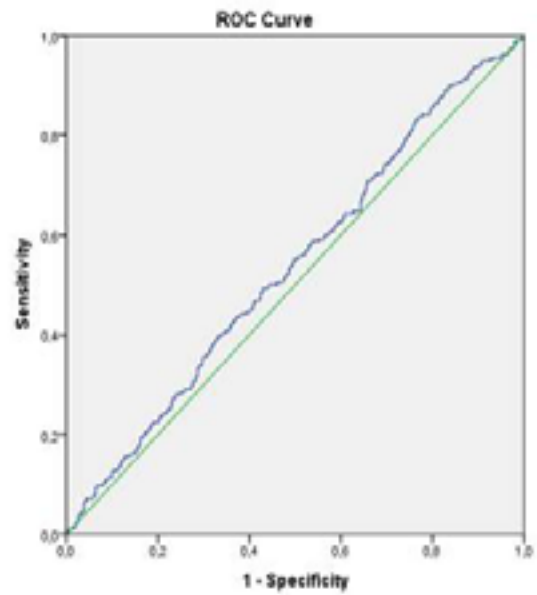
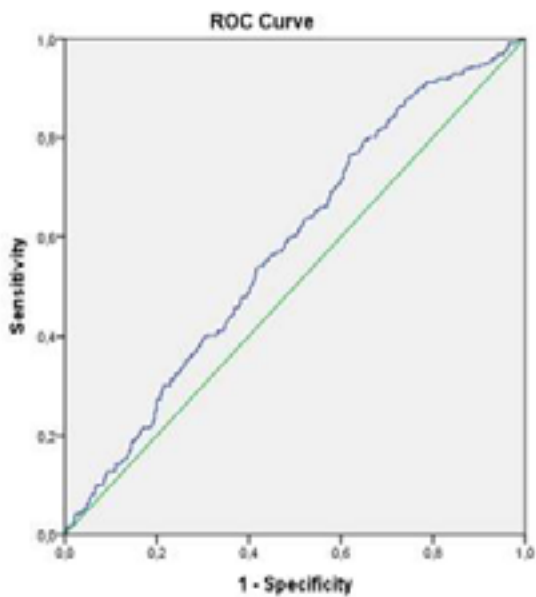
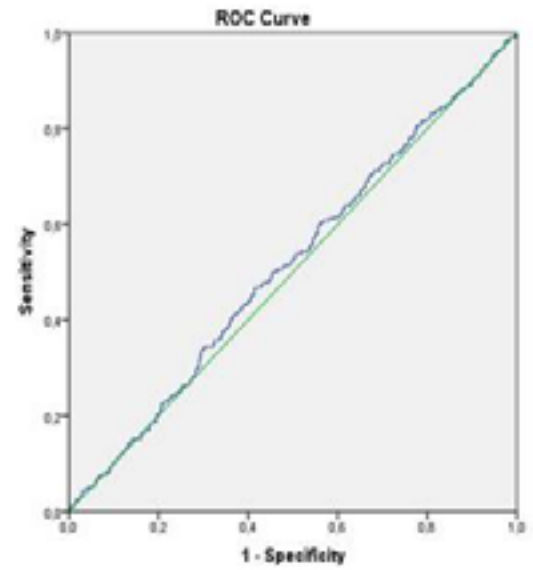
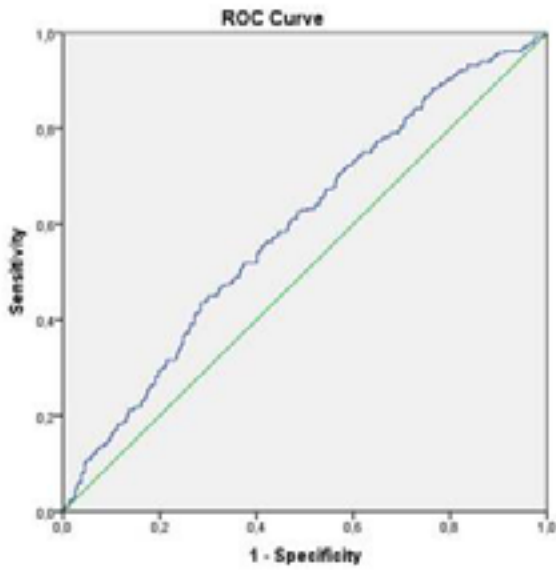
**Methods:** 787 patients under the age of 40 were included in the study. All patients had 24 hours ambulatory blood pressure monitoring. Blood pressure measurements were made with an interval of 30 minutes during the day and an interval of 1 hour in the evening. Demographic and baseline characteristics were also recorded. All patients medical history were examined for future hypertension. Being diagnosed with hypertension or taking at least 1 hypertension drug was considered sufficient to diagnose hypertension. 4 most commonly used blood pressure variability methods (standard deviation (SD), coefficient of variation (CV), average real variability (ARV) and variability independent of the mean (VIM)) were calculated for each patient. These parameters were compared with "ROC curve analysis" and "confusion matrix and statistics method" for finding the best predictor of the future hypertension.

**Results:** 414 patients were female. Median age was 32 (15-40) years. 316 patients (study group is future hypertensives) were either diagnosed with hypertension, or at least one hypertension drug was started after ambulatory blood pressure monitor was inserted. Study and control group were compared and according to ROC curve analysis and area under the curve were 0.595, 0.515, 0.578 and 0.536 for SD, CV, ARV and VIM, respectively. Confusion matrix and statistics were performed and accuracies were 0.5997, 0.5972, 0.5845 and 0.5947 for SD, CV, AVR and VIM, respectively.

**Conclusions:** Hypertension is more common in young people, nowadays. Especially, as the duration of exposure to the hypertension increases, the likelihood of cardiovascular disease increases. Therefore, early diagnosis of hypertension is very important. In this study, we aimed to show whether the 4 most commonly used blood pressure variability parameters can predict hypertension in young individuals. We found that these 4 parameters are statistically weak for predicting hypertension. However, for future studies, standard deviation (SD) may be given a little more importance than the other 3 blood pressure variability parameters.

# SÖZEL BİLDİRİLER

Figure 1. ROC curve analyses of standard deviation, coefficient of variation, average real variability and variability independent of the mean, respectively



Diagonal segments are produced by ties.

# SÖZEL BİLDİRİLER

Table 1. Confusion matrix and statistics of the 4 blood pressure variability parameters

	Standard Deviation	Coefficient of Variation	Average Real Variability	Variability Independent of the Mean
Accuracy	0.5997	0.5972	0.5845	0.5947
Confidence Interval	0.5646-0.6342	0.5620-0.6317	0.5492-0.6192	0.5594-0.6292
Kappa	0.0443	-0.0025	-0.00004	-0.0051
McNemar's Test p-Value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Sensitivity	0.11076	0.000000	0.06962	0.006329
Specificity	0.92781	0.997877	0.92994	0.989384
Positive Predictive Value	0.50725	0.000000	0.40000	0.285714
Negative Predictive Value	0.60864	0.597964	0.59836	0.597436
Prevalence	0.40152	0.401525	0.40152	0.401525
Detection Rate	0.04447	0.000000	0.02795	0.002541
Detection Prevalence	0.08767	0.001271	0.06989	0.008895
Balanced Accuracy	0.51929	0.498938	0.49978	0.497857

# SÖZEL BİLDİRİLER

## S 10

### KADIN HASTALARDA DİYASTOLİK DİSFONKSİYON VE QTc ARALIĞI İLİŞKİSİ

ÖZGE TURGAY YILDIRIM, MEHMET ÖZGEYİK

ESKİŞEHİR ŞEHİR HASTANESİ, KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ, ESKİŞEHİR, TÜRKİYE

**Amaç:** Elektrokardiyografik değişiklikler kalp yetersizliği olan hastaların tanısında ipuçları barındırmaktadır. Daha önce QTc uzamasının kalp yetersizliği hastalarında diyastolik disfonksiyon ile ilişkisini gösteren yayınlar mevcut olmakla birlikte korunmuş ejeksiyon fraksiyonu hastalarda QTc intervali ile diyastolik disfonksiyon ilişkisi net değildir. Biz bu çalışmamızla kadın hastalarda diyastolik disfonksiyon ve QTc intervali arasındaki ilişki varlığını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimize başvuran kadın hastaların elektrokardiyografileri ve ekokardiyografileri retrospektif olarak incelendi. Bilinen kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, aritmi hikayesi ve elektrolit bozuklukları olan hastalar çalışmadan dışlandı. Elektrokardiyografiler tecrübeli 2 kardiyolog tarafından incelendi ve ölçümler manuel olarak yapıldı. Ekokardiyografik incelemelerde Septal e'  $\geq$  8 cm/sn ve lateral e'  $\geq$  10 cm/sn olması normal diyastolik fonksiyon olarak değerlendirildi. Diyastolik disfonksiyon; septal e'  $<$  8 cm/sn ve lateral e'  $<$  10 cm/sn olması olarak belirlendi. Evre 1 diyastolik disfonksiyon; mitral E ve A dalga hızı oranı (E / A)  $<$  0,8 olması ve E dalgasının ortalama erken diyastolik mitral anüler hıza oranı (E/e')  $\leq$  8 olması olarak tanımlandı. Evre 2 ve 3 diyastolik disfonksiyonu saptanan hastalar çalışmadan dışlandı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 50,5 $\pm$ 16,3 idi. Hastaların %16,4'ü (n=32) diyabetes mellitus hastası ve %56,4 (n=110) hipertansiyon hastası idi. Hastaların elektrokardiyografi verileri incelendiğinde kalp hızı (diyastolik disfonksiyon grubu ortalaması 79,0 $\pm$ 12,3 bpm ve kontrol grubu ortalaması 78,0 $\pm$ 11,9 bpm; p=0,685), Tp-e aralığı (diyastolik disfonksiyon grubu ortalaması 94,1 $\pm$ 15,7 msn ve kontrol grubu ortalaması 95,4 $\pm$ 12,6 msn; p=0,603), QT aralığı (diyastolik disfonksiyon grubu ortalaması 390,4 $\pm$ 36,0 msn ve kontrol grubu ortalaması 381,1 $\pm$ 26,2 msn; p=0,099), Tp-e/QTc oranı (diyastolik disfonksiyon grubu ortalaması 0,21 $\pm$ 0,03 ve kontrol grubu ortalaması 0,22 $\pm$ 0,03; 0,103) açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. QTc intervali incelendiğinde diyastolik disfonksiyonu olan hasta grubunda ortalama 443,5 $\pm$ 36,7 msn iken kontrol grubunda ortalama 431,0 $\pm$ 20,1 msn saptandı ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi (p=0,004).

**Sonuç:** QTc aralığı diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha uzun saptanmıştır. Diğer elektrokardiyografi parametreleri ile karşılaştırıldığında QTc aralığı diyastolik disfonksiyonla daha ilişkili saptanmıştır.

	Diyastolik Disfonksiyon Grubu	Kontrol Grubu	p
Kalp hızı, bpm	79,0 $\pm$ 12,3	78,0 $\pm$ 11,9	0,685
Tp-e aralığı, msn	94,1 $\pm$ 15,7	95,4 $\pm$ 12,6	0,603
QT aralığı, msn	390,4 $\pm$ 36,0	381,1 $\pm$ 26,2	0,099
QTc aralığı, msn	443,5 $\pm$ 36,7	431,0 $\pm$ 20,1	0,004
Tp-e/QTc oranı	0,21 $\pm$ 0,03	0,22 $\pm$ 0,03	0,103



S 11

## **CONCERN ABOUT COVID 19 INFECTION MAY LEAD TO CONFUSION IN EXPRESSING SYMPTOMS OF PATIENTS PRESENTING WITH ACUTE CORONARY SYNDROME**

**MEHMET ÖZGEYİK<sup>1</sup>, FATİH AYDIN<sup>1</sup>, BEKTAŞ MURAT<sup>1</sup>, SELDA MURAT<sup>2</sup>**

1. ESKİSEHIR CITY HOSPITAL, DEPARTMENT OF CARDIOLOGY, ESKİSEHIR, TURKEY.

2. OSMANGAZI UNIVERSITY, DEPARTMENT OF CARDIOLOGY, ESKİSEHIR, TURKEY

**Background and Aim:** Dyspnea, chest pain and fatigue are the most common symptoms of COVID 19 disease. These symptoms are also seen in patients with acute coronary syndrome (ACS). Patients may misrepresent their real symptoms related to ACS while they concern about COVID 19 infection. In this study, it was studied whether there was a difference in describing the symptoms of patients admitted with ACS according to their pre-pandemic condition.

**Materials and Methods:** Patients admitted to emergency department with chest pain between March 2020-May 2020 were recorded. Their chest pain was classified according to Diamond chest pain score. Symptoms of dyspnea and palpitation frequency were also recorded. These results were compared with pre-pandemic emergency department admission.

**Results:** Patients admitted to the emergency department during the pandemic significantly described their chest pain complaints as more atypical than before the pandemic ( $p<0.01$ ). During pandemic, patients described more complaining of shortness of breath ( $p<0.05$ ).

**Discussion:** Concerns about COVID 19 infection during pandemic cause confusion in patients about describing of their symptoms associated with ACS. Physicians should consider this situation for early diagnosis when questioning symptoms.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 12

## BAKIM HASTALARINDA YARA DERECESİ VE SAYISI İLE İNFLAMASYON GÖSTERGELERİNİN İLİŞKİSİ

BAHAR ÖZDEMİR

DR.SADI KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**Amaç:** Bası yarası, hemen her hastalık grubunda ve her yaşta görülebilen önemli bir komplikasyondur. Hastalarda bası yarası varlığı hastayı, bakım veren bireyleri ve tedavi sürecini kötü yönde etkilemekle birlikte hastanede kalış sürelerini %50 uzatmakta ve maliyeti 3-5 kat artırmaktadır. Bası yarasının tedavisinin en etkili ve kolay yolu önleme ve korunmadır. Etkin bir önleme ve korunma için; bası yarasını tanımlama, sınıflama, günlük takibi, risk değerlendirme, günlük deri muayenesi ve bakımı (deriyi temiz ve kuru tutmak), uygun pozisyon vermek, düzenli basınç azaltma (çevirme), uygun destek kullanımı, sigara içmeyi kesme ve alkol içmeme, uygun diyet ile aile ve hasta eğitiminden oluşmaktadır. Biz çalışmamızda Palyatif Bakım Kliniğimizde yatan hastalarımızın yaralarının sayısı ve derecesinin albümin, CRP (c-reaktif protein) ve N/L (nötrofil/lenfosit oranı) ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç-Yöntem:** Hastanemizin son altı ayda Palyatif Bakım Kliniğinde yatan hastalardan yüz vakanın albümin, CRP, N/L oranı, bası yarası derecesi ve sayısı kayıt edilmiştir. SPSS 25 ile istatistiksel işlemleri yapılmıştır.

**Bulgular:** Yara derecesi ile albümin ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır. Yara bölge sayısı ise sadece albümin değeri ile istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir.

	Yara derecesi 0	Yara derecesi 1	Yara derecesi 2	Yara derecesi 3	Yara derecesi 4	p
N/L Oranı	3.2 (1-62)	2.2 (2-3)	3 (0-141)	6.1 (1-44)	1 (1)	0.330
CRP	34.6 (1-216)	32.4 (15-56)	38 (2-138)	107(27-234)	142 (142)	0.002*
Albumin	30.3(16-41)	26.6 (26-32)	27.8 (10-37)	25.7 (12-31)	21.4 (21.4)	0.002*

	Yara bölge sayısı 1	Yara bölge sayısı 2	Yara bölge sayısı 3	Yara bölge sayısı 4	Yara bölge sayısı 5	Yara bölge sayısı 6	p
N/L Oranı	3.2 (1-62)	2.9 (0-141)	5.9 (1-29)	2.6 (1-26)	8(1-27)	7.6 (2-44)	0.759
CRP	34.6 (1-216)	38.9 (5-196)	55.8 (2-120)	77(20-138)	142 (57-234)	71( 57-107)	0.078
Albumin	30.3(16-41)	27.8 (24-37)	26 (12-34)	24 .2 (10-35)	26.5 (21-28)	24.3 (24-26)	0.004*

**Sonuç:** Her hasta potansiyel olarak bası yarası gelişmesi açısından risk altındadır. Özellikle nörolojik hastalar, hareket yeteneği azalmış ve yetersiz beslenen malignite hastalarında bası yaralarının gelişme olasılığı daha fazladır. Bası yaralarının oluşmasına yol açan faktörler; hareket azlığı, dehidratasyon, ödem, yetersiz ve dengesiz beslenme, obezite, idrar veya dışkı inkontinansı, vasküler bozukluklar, bilinç durumu, yaş, bası, sürtünme, ilaçlar, nem, vücut hijyeni, yatış ya da oturuş pozisyonu, uygun olmayan yardımcı malzemelerdir. Bası yaralarının gelişimi hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte, hastanede kalma süresini uzatmakta, tedavi maliyetlerini yükseltmektedir. Bası yaralarını önlemenin en etkin yolu korumadır. Albumin ve beslenme desteği önemlidir.

## S 13

### THOUGHTS AND ATTITUDES OF ADULTS ABOUT MEDICINES USED FOR COVID-19; A DESCRIPTIVE STUDY

DUYGU AYHAN BAŞER<sup>1</sup>, CANSU ALIÇI<sup>1</sup>, BETÜL SULTAN ÖZDEMİR<sup>1</sup>,  
ENES BERK BİŞKİNER<sup>1</sup>, ASENA MERVE OFLAZ<sup>1</sup>, İZZET FİDANCI<sup>1</sup>,  
HİLAL AKSOY<sup>1</sup>, MUSTAFA CANKURTARAN<sup>2</sup>

1. DEPARTMENT OF FAMILY MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, HACETTEPE UNIVERSITY, ANKARA, TURKEY

2. HACETTEPE UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, GERIATRICS, ANKARA, TURKEY

**Aims:** With this study; it was aimed to determine the usage status and attitudes towards the drugs currently used / recommended for the treatment of COVID-19 and various medications or nutritional supplements to support immune system, and the factors affecting usage status of them, according to the condition of having COVID-19.

**Methods:** The descriptive research was conducted in Family Medicine outpatient clinics. Data were collected with a questionnaire prepared by the researchers through the internet (sites on social media) due to the pandemic. The e-questionnaire form was shared on the internet a total of 10 times at 6-day intervals.

**Results:** 1484 people participated, 60.8% were female, 51.5% was a healthcare professional. While 23.3% had a known disease; 19.3% of them had COVID-19 infection, 79% of them received outpatient medication. Although not recommended, it was observed that the most used drugs were Vitamin C and antipyretic drugs, followed by vitamin D and antibiotics. 87.5% who have had COVID-19 infection stated that they used the drugs as suggested/written on to them. The reasons of those who did not use drugs: fear of its side effects, not seeing it necessary, using herbal products and observing and using it if necessary. People who living with a person under the age of 18 in the same household ( $p=0.042$ ), who had a chronic disease ( $p=0.014$ ) and regular drug users ( $p=0.003$ ) were reported that they used COVID-19 drugs as suggested / written on them.

**Conclusion:** Infodemic causes the spread of false information about the disease and its treatment both among the public and in scientific circles. The results of our study also support this situation. The healthcare system should be structured in accordance with the pandemic conditions in order to explain the importance of the use of medicines.

**Keywords:** COVID-19, medicines, nutritional supplements, infodemic

# SÖZEL BİLDİRİLER

## S 14 AKUT PANKREATİT EPİDEMİYOLOJİSİ: RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

ALPASLAN KARABULUT

HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI AD.

**Amaç:** Pankreasın inflamatuvar bir hastalığı olan akut pankreatit, birçok ülkede gastrointestinal bozukluklar nedeniyle hastaneye başvuruların önde gelen nedenidir. Görüntüleme ve girişimsel tekniklere erişimdeki gelişmelere rağmen, akut pankreatit önemli oranda morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Akut pankreatitin birçok nedeni keşfedilmiştir, ancak patogenetik teoriler tartışmalıdır. Akut pankreatitin en yaygın nedeni, distal ana safra-pankreatik kanalı tıkayan safra taşıdır. Alkol kullanımı, ilaçlar, hiperlipidemi ve hiperkalsemi gibi nedenler de akut pankreatit yapabilmektedir.

Bu çalışmada amacımız, iç hastalıkları servisine akut pankreatit tanısı ile yatan hastaların genel özelliklerini tespit etmek ve etiyolojisini saptamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda Ocak 2019 ile Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemiz iç hastalıkları servisinde akut pankreatit tanısı ile yatan 54 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, ilaç kullanımları, alkol kullanımları kayıt edildi. Pankreatit etiyolojisinde; koledok, safra yollarında ve kesede taş saptanan hastalar biliyer kaynaklı pankreatit olarak saptanırken, 5 yıl ve daha fazla sürede günlük 100 gr veya daha fazla alkol kullananlarda etyolojik neden alkol ve trigliserid seviyesi 500 mg/dl olanlarda ise etyolojide hiperlipidemi düşünüldü.

İstatistiksel analizler SPSS (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA ) paket programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler median ile gösterildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 54 hastanın 34'ü kadın (%62.9), 20'si erkek (%37.1) olarak saptandı. Hastaların yaş ortalamaları erkek hastalarda 67.4±13, kadın hastalarda 63.5±18.5 yıl. Tüm hastaların yaş ortalaması ise 65.1±16.6 yıl idi. Hastaların akut pankreatit etyolojilerine bakıldığında 37 (%68.5) biliyer, 2 (%3.7) hiperlipidemi, 3 (%5.5) alkol kullanımına bağlı, 2 (%3.7) ilaç kullanımına sekonder, 1 (%1.8) pankreas divisium, 1(%1.8) Mirizzi sendromu ve 8 (%14.8) hasta ise idiyopatik nedenlere bağlı akut pankreatit olduğu belirlendi (Tablo1).

**Tablo 1. Hastaların genel özellikleri ve akut pankreatit etiyolojisi**

Hastaların özellikleri	Sayı (%)
Kadın	34 (%62.9)
Erkek	20 (%37.1)
Ortalama yaş (yıl)	65.1±16.6
Biliyer	37 (68.5)
Alkol	3 (%5.5)
Hiperlipidemi	2 (%3.7)
İlaç	2( %3.7)
Pankreas divisium	1 (1.8)
Mirizzi sendromu	1 (%1.8)
İdiopatik	8 (%14.8)

Toplam 6 (%11.1) hastada akut pankreatit sonrası komplikasyon gelişti. 4 tanesinde psödo kist, 2 tanesinde plevral efüzyon tespit edildi.

# SÖZEL BİLDİRİLER

Çalışmaya katılan hastaların hastaneye ilk başvuru anındaki CRP değeri ortalamaları 38.1 (3.23-307) mg/l ve 48. saat CRP değeri 90.4 ( 4.57-207) mg/l olarak saptandı. Komplikasyon yapmış akut pankreatitli olguların 48. Saat CRP değerleri istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak, hastanemizde akut pankreatit tanısı ile takip edilen hastaların çoğunun kadın ve etiyolojik nedenin biliyer kaynaklı olduğunu tespit ettik. Komplikasyon yapmış akut pankreatitli olguların 48. Saat CRP değerlerini istatistiksel olarak anlamlı tespit ettik.

Akut pankreatit ve akut pankreatite bağlı komplikasyon yapmış çok sayıda hastaları içeren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

### FREQUENCY OF POLYPHARMACY IN PATIENTS ADMITTED TO GERIATRIC MEDICINE OUTPATIENT CLINIC AND APPROACH OF GERIATRIST'S TO POLYPHARMACY

EYYÜP MURAT EFENDİOĞLU

GAZIANTEP UNIVERSITY, FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, DIVISION OF GERIATRIC MEDICINE, 27100 SAHINBEY, GAZIANTEP, TURKEY

**Objective:** Polypharmacy is a global problem that particularly affects older adults. The aim of this study is to determine the frequency of polypharmacy in patients aged 65 and over who applied to the outpatient clinic and to evaluate the approach of geriatricians to polypharmacy.

**Methods:** The subjects of this study were geriatric patients admitted to our outpatient clinic between 1 November 2020 and 1 March 2021. Seven hundred and thirty-nine older adults were included in the study. The patients' socio-demographic characteristics, chronic diseases, medications used, newly prescribed and discontinued medications were evaluated. Polypharmacy was considered as the simultaneous use of five or more drugs.

**Results:** The mean age of the 739 patients was 73.3±6.5 years. The proportion of female patients was 66.8%. The frequency of polypharmacy was 47.1% (n=348). The mean number of the medications used was 6.7±1.8 in patients with polypharmacy and 2.6±1.1 in patients without polypharmacy. In addition, 19% of patients with polypharmacy had a decrease in the number of drugs. Antidiabetics were the most frequently discontinued drugs. There was a statistically significant positive correlation between the number of medications used and the number of medications discontinued (r=0.479, p=0.000).

**Conclusion:** This study showed that polypharmacy is quite common in the elderly population and we, as geriatricians, try to avoid polypharmacy. Examining the underlying causes and prevention methods of polypharmacy, and conducting studies that will draw attention to polypharmacy awareness should be the main goals of geriatricians.

**Table 1. Participants' socio-demographic characteristics (n=739)**

Variables	Patients without polypharmacy (n=391)	Patients with polypharmacy (n=348)	p	Total (n=739)
<b>Gender</b>				
Male	137(35.0%)	108(31.0%)	0.248	245(33.2%)
Female	254(65.0%)	240(69.0%)		494(66.8%)
Age †	72.9±6.4	73.7±6.6	0.063	73.3±6.5
<b>Age group</b>				
65-74 years	254(65.0%)	215(61.8%)	0.664	469(63.5%)
75-84 years	110(28.1%)	106(30.5%)		216(29.2%)
≥85 years	27(6.9%)	27(7.8%)		54(7.3%)
Number of comorbidities †	2.0±0.8	3.4±1.0	0.000*	2.7±1.1
<b>Comorbidities</b>				
Hypertension	225(57.5%)	287(82.5%)	0.000*	512(69.3%)
Diabetes mellitus	166(42.5%)	236(67.8%)	0.000*	402(54.4%)
Coronary artery disease	28(7.2%)	136(39.1%)	0.000*	164(22.2%)
Depression	23(5.9%)	95(27.3%)	0.000	118(16.0%)
Neurodegenerative diseases	17(4.3%)	31(8.9%)	0.218	48(6.5%)
Number of medications used †	2.6±1.1	6.7±1.8	0.000*	4.5±2.5
Patients with decreased medication	13(3.3%)	66(19.0%)	0.000*	79(10.7%)
Patients with increased medication	92(23.5%)	42(12.1%)	0.000*	134(18.1%)

\*p<0.05; †Mean±SD.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Table 2. Comparison of medications discontinued in the groups with and without polypharmacy**

Variables	Patients with decreased medication in non-polypharmacy group(n=13)	Patients with decreased medication in polypharmacy group(n=66)	Total (n=79)
Antidiabetic	10	42	52
Antihypertensive	5	33	38
NSAID	1	16	17
Antidepressant	2	4	6
Other	4	20	24

**Table 3. Correlation analysis results between the variables**

		Age	Number of comorbidities	Number of medications	Number of medications new-prescribed	Number of medications discontinued
Age	r		0.011	0.095	-0.060	-0.102
	p		0.756	0.010*	0.485	0.346
Number of comorbidities	r	0.011		0.730	0.104	0.271
	p	0.756		0.000*	0.222	0.011*
Number of medications	r	0.095	0.730		-0.045	0.479
	p	0.010*	0.000*		0.597	0.000*
Number of medications new-prescribed	r	-0.060	0.104	-0.045		0.661
	p	0.485	0.222	0.597		0.052
Number of medications discontinued	r	-0.102	0.271	0.479	0.661	
	p	0.346	0.011*	0.000*	0.052	

r: Spearman rank correlation coefficient. \*Significant at 0.01 level.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 16

## KONJENİTAL KALP HASTALIĞINA SAHİP, AMİODORONE KULLANIMINA BAĞLI TEDAVİYE DİRENÇLİ TİROTOKSİKOZ VAKASI

MUSTAFA AYDEMİR

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI ANTALYA

**Giriş:** Amiodaron, kanıtlanmış etkinliği ve güvenliği nedeniyle yaygın olarak ventriküler ve supraventriküler taşıyıcı ritimlerin tedavisinde kullanılan antiaritmiktir. Vaughan-Williams sınıflamasına göre sınıf III antiaritmik ajan olan amiodaron,  $\beta$ -blokaj özelliklerine sahip olmasına rağmen miyokardiyal potasyum kanallarını bloke eder. Ayrıca, ağırlığının %37'sini temsil eden iki iyot atomuna sahip tiroid hormonlarına yapısal olarak önemli bir benzerliğe sahiptir. Kimyasal yapısı tiroksine benzeyen ve benzofuronik asit türevi olan amiodaron, molekülünde iki adet iyot atomu içermektedir. Böylece, günde 200 mg'lık standart idame tedavisi, günlük iyot gereksiniminin 100 katından fazlasını karşılayabilir. Toplam vücut iyot depoları, 50 ila 100 gün arasında değişen oldukça değişken bir yarı ömür karşısında, ilacın kesilmesinden sonra 9 aya kadar yüksek kalır. Hem kendi hem de metaboliti olan desetilamiodaronun yarı ömrünün uzun olmasından dolayı hastalarda tedavi kesildikten sonra da amiodaronun hem etki hem de yan etkisi devam edebilmektedir. Bu nedenle, amiodaron toksisitesi devam edebilir veya ilacın kesilmesinden sonra bile ortaya çıkabilir. Aslında tiroid disfonksiyonu, amiodaron tedavisinin (iyodine bağlı veya ilaca özgü) en yaygın yan etkilerinden biridir ve bu kullanıcıların yaklaşık %15-20'sini etkilediği rapor edilmiştir, sublinik değişikliklerden aşikâr klinik tirotoksikoz (AIT) ve/veya veya hipotiroidizm (AIH). Yapılan çalışmalar, sublinik ve açık formlarında sırasıyla %26 ve %5'e ulaşabilen bir AIH prevalansına işaret ederken, AIT, iyot yeterli veya eksik bölgelerde sırasıyla %3-5 veya %10-12 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda amiodaron kullanımına sekonder hipotiroidi gelişme sıklığı %6-13 iken, tirotoksikoz gelişme sıklığı ise %2-12 arasında olduğu gösterilmiştir (9). Biz de vakamızda kronik atriyal fibrilasyon tedavisi için amiodaron kullanımına bağlı medikal tedaviye dirençli hipertiroidide, plazmaferez ve total tiroidektomiye giden bir hastayı sunduk.

**Amaç:** 26 yaşında konjenital kardiyak malformasyonu, pulmoner hipertansiyonu, eisenmengerli, taşikardi nedeniyle 8 yıldır amiodorone kullanımına bağlı medikal tedaviye dirençli tirotoksikoz vakasında kalıcı tedavide plazmaferezin önemini sunmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Amiodorone kullanımına bağlı tirotoksikoz vakasının klinik, laboratuvar, görüntüleme ve kalıcı tedavide kullanılan yöntemleri tanımlıyoruz.

**Vaka Sunumu:** 26 yaşında kadın hasta kongenital kalp hastalığı (Atrio Ventriküler Septal Defekt Rastelli Tip B, Ventriküler Septal Defekt, Primum Atrial Septal Defekt) ile doğan ve daha sonra düzeltici 2 kez opere olan hasta pulmoner hipertansiyon (sonrasında Eisenmenger gelişen) ve 8 yıldır ritim problemi nedeniyle Cordorone (amiodaron) 200 mg/gün kullanıyor. 03/11/2020 tarihinde kendini kötü hissetme, günlük ev işlerini yaparken nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, ellerde titreme ve el ayak uçlarında siyanozda artış şikâyeti ile acile başvuruyor. COVID testi negatif. Kullandığı ilaçlar Cordorone (amiodaron)200 mg/gün, Diamond(Bosentan monohidrat) 125 mg/gün, Departon(Tadalafil) 40 mg/gün, Desal (Furasemid) 20mg/gün, Aldactone (Spirinalocton) 25mg/gün, Beloc (Meteprolol) 2x25 mg/gün kullanıyor.

**Bulgular:** Hasta acil servise başvurduğunda fizik muayenesinde: Tansiyonu 90/60 mmHg, nabız:105/dk, kilo: 51 kg boy:154 cm istirahat oksijen satürasyonu %90. Kardiyovasküler sistem muayenesi; sinüs ritminde, S2P2 sert diastolik üfürüm mevcut. Apikal mid klavikular orta hatta pansistolik 3/6 üfürüm mevcut. Pretibial ödemi ve asiti yok.

**EKG:** Sinüs ritmi100/dk. Sağ aks, PR:220 msn 1°AV blok P-pulmonale mevcut. İnkomplet sağdal bloğu. **Pa Akciğer**

**Grafisi:** Kardiyomegali, Kardiyofrenik sinüs açık, pulmoner konus ileri dilate, hiler dolgunluk. **Ekokardiyografi:**



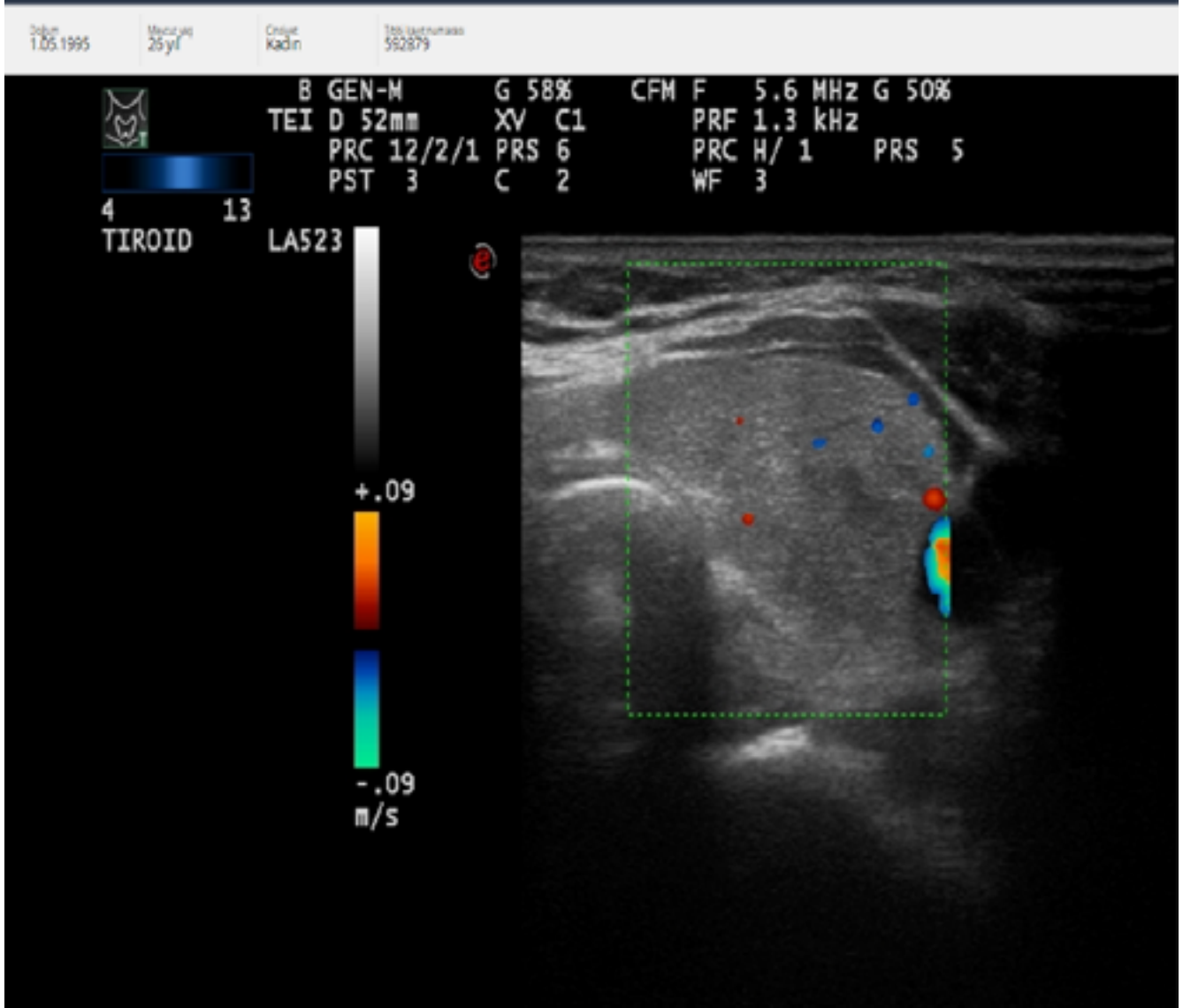
# SÖZEL BİLDİRİLER

Ejeksiyon fraksiyonu %55 sol atrium:44 mm. Pulmoner arter çapı:36 mm. 3<sup>o</sup> Pulmoner Yetersizlik. Komplet AVSD (Primer ASD+Geniş VSD+Tek AV kapak). Sağ boşluklar geniş. Sağ ventrikül hipertrofik 3<sup>o</sup>-4<sup>o</sup> AV kapak yetmezliği mevcut. Regurjitasyon velocity:5,2. Pulmoner arter sistolik kan basıncı:123 mmHg.

**Laboratuvar değerlendirmesinde:** Serum tiroid uyarıcı hormon (TSH): TSH:0,01 uIU/mL (0,27-4,2uIU/mL) düşük, FT4:11 ng/dl (0,93-1,71ng/dl) yüksek, FT3:20 pg/ml (2,01-4,42 pg/ml) yüksek (Tablo 1) tiroid otoantikörleri (anti TPO:<10IU/ml(0-34) anti hTg:<20IU/ml(0-115) TSH resptör antikorı:0,4IU/L (0-1) negatifti. Tiroid ultrason görünüşünde tiroid parankimi heterojen görünümde, hipoekoik alanlar, doppler ultrasonunda tiroid kanlanması yer yer azalmış tiroidit ile uyumlu (Şekil 1).

**Sonuçlar:** Amiodorona bağlı tiroidit olarak değerlendirildi. Tip1 ve Tip 2 ayırımı yapabilmek için tiroid sintigrafisi istendi ancak hastanemizde tiroid sintigrafisi teknik nedenler nedeniyle çekilemedi. Yatan hasta olduğu için dış merkezde çekilmesi planlandı fakat hastanın yatan hasta olması (dış merkezde çekilebilmesi için taburcu edilmesi gerekiyor), aritmisini, hemodinamisi değişkenlik göstermesi nedeniyle kardiyoloji servisinde monitorize takibi uygun görüldü ve tedavisi Tip1 ve Tip2 gibi mixt tip kabul edilerek hem thyrimazol hem de steroid başlanması uygun görüldü. Cordorone kesildi (metoprolol 50mg 2x1/gün geçildi) ve tiroid hormon düzeyleri çok yüksek gitmesi üzerine metimazol (3x3tb/gün) ve prednol 40mg/gün başlandı. Hastanın takiplerinde karaciğer fonksiyon testleri ve hemogramında patoloji olmamasına rağmen TSH:0,01, FT4:11, FT3:20 düzeylerinde düşme olmadı. 15 günlük prednol tedavisine rağmen yanıt alınamaması üzerine kesildi. Hastanın mevcut kalp problemi ve aritmisini hemodinamisini bozması üzerine kardiyoloji, nükleer tıp, genel cerrahi ile yapılan konseyde kalıcı tedavi planı olarak bilateral total tireidektomi kararı çıktı. Genel cerrahiye hazırlık için medikal tedavinin yanına taze donmuş plazma ile beraber plazmaferez planlandı. Hastaya medikal tedavinin yanına (thyrimazol 3x3tb/gün) 3 günde bir plazmaferez uygulamasına geçilerek ötiroid hale getirilmeye çalışıldı fakat tiroid fonksiyon testlerinde istenilen düzeylere çekilememesi üzerine daha sonra 2 güne 1 ve ameliyata hazırlık öncesine kadarda günlük plazmafereze alındı. Covid-19 pandemisi nedeniyle Yoğun Bakım Üniteleri dolu olduğu için ameliyata süreci 15 gün aksadı ve bu arada hasta thyrimazol 3x3tb/gün ve günlük plazmaferez yapılarak TSH:0,01, FT4:2,07, FT3:3 seviyelerine kadar geriledi. 23.12.2021 tarihinde genel cerrahi tarafından (bilateral total tireidektomi) opere edilerek 1 gün yoğun bakım ünitesinde gözlemlendikten sonra hasta servise alındı. Operasyon sonrası kiloya 1,6 mcg/kg'dan levotiroksin başlandı. Operasyon sonrası TSH:0,01, FT4:2,07, FT3:3 düzeylerinde seyretti (Tablo 1). Bilateral total tireidektomi materyalinin patolojisinde malignite rastlanmadı. Hasta kardiyolojinin önerileriyle Xerolta 20mg/gün, Diamond (Bosentan monohidrat) 125 mg/gün, Departon(Tadalafil) 40 mg/gün, Desal (Furasemid) 20mg/gün, Aldactone (Spirinalocton) 25mg/gün, Beloc (Metoprolol) 1x50 mg/gün taburcu edildi. Hastanın endokrin poliklinik takiplerinde TSH: FT4:1,4, FT3:3 şeklinde levotiroksin tedavisi ile 3 aylık takiplerle devam etmektedir. Kardiyoloji takiplerinde çarpıntısının azaldığı, hipotansiyonlarının düzeldiği, akral uçlarda siyanozunun kaybolduğu gözlemlendi.

# SÖZEL BİLDİRİLER



Şekil 1. Tiroid ultrasonografisi ve tiroidit ile uyumlu, psödonodüller görünüm mevcut, parankim kanlanması azalmış heterojen tiroid dokusu ile uyumlu.

**Tablo 1. Hastanın tanı anındaki ve sonrasında kalıcı tedavi altındaki laboratuvar değerleri.**

TARİH	LABORATUVAR	TEDAVİ
03.11.2021	TSH:<0,01 FT4:8,11 FT3:>20	Tyrimazol3x3tb/gün + prednol 40mg/gün
18.11.2021	TSH:<0,01 FT4:6,35 FT3:11,5	Tyrimazol3x3tb/gün + prednol 40mg/gün
25.11.2021	TSH:<0,01 FT4:6,02 FT3:8,36	Tyrimazol3x3tb/gün + plazmaferez 3 günde 1
01.12.2021	TSH:<0,01 FT4:5,5 FT3:11,4	Tyrimazol3x3tb/gün + plazmaferez 2 günde 1
12.12.2021	TSH:<0,01 FT4:3 FT3:5	Tyrimazol3x3tb/gün + plazmaferez/gün
19.12.2021	TSH:<0,01 FT4:2,1 FT3:4,9	Tyrimazol3x3tb/gün + plazmaferez/gün
23.12.2021	TSH:0,02 FT4:2,07 FT3:4,5	Tyrimazol3x3tb/gün + plazmaferez/gün
24.12.2021	TSH:0,02 FT4:2,12 FT3:2,1	Levotiron 50 mg/gün
30.12.2021	TSH:0,07 FT4:0,89 FT3:2	Levotiron 75 mg/gün
14.01.2022	TSH:6,01 FT4:0,83 FT3:1,9	Levotiron 100 mg/gün
05.02.2021	TSH:16 FT4:0,89 FT3:2,3	Levotiron 125 mg/gün
05.03.2022	TSH:10 FT4:1 FT3:2,6	Levotiron 125 mg/gün

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tartışma:** Amiodorone bağlı tirotoksikoz, altta yatan kardiyak anormallikleri olanlarda mortaliteyi artıran önemli bir durumdur. Amiodaronun tiroid fonksiyonu üzerindeki etkisinin altta yatan mekanizması karmaşık ve çok faktörlüdür, ancak hala tam olarak açıklanmamıştır. Amiodaron; en uzun etkili ve en geniş spektrumlu antiaritmik olup negatif inotropik etkisi olmadığından özellikle kalp yetersizliği tanısı olan hastalarda ritim kontrolü sağlanması amacıyla günümüzde aritmi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (10). Torsades de pointes gibi istenmeyen aritmilere de neden olma riski az olduğundan hem yatan hem de ayaktan hastalarda güvenle kullanılabilir (11). Amiodaron yarı ömrü çok uzun bir ilaç olduğu gibi dolaşımdaki aktif metaboliti olan desetilamiodaronun da yarı ömrü oldukça uzundur (12). Yarı ömrü intravenöz uygulama sonrası 25, kronik oral kullanım sonrası 55 gündür (13). Yarılanma ömrünün bu kadar uzun olması nedeniyle tedavi kesildikten sonra da ilacın ve metabolitinin etkileri devam etmektedir. Amiodaronun başta yağ dokusu olmak üzere hemen hemen tüm vücut dokularında birikmesinin, yarılanma ömrünü uzattığı düşünülmektedir (12). Buna bağlı olarak sıklıkla rastlanılan yan etkileri arasında pulmoner fibrozis, deride renk değişiklikleri, periferik nöropati, karaciğer disfonksiyonu, korneada mikro deposit oluşumu ve tiroid disfonksiyonu sayılabilir (13). Amiodaron kullanan hastalarda hem hipotiroidi hem de tirotoksikoz gibi tiroid disfonksiyonları görülebilmektedir. İyot tüketiminin daha az olduğu popülasyonlarda hipertiroidi daha sık görülürken, tüketimin yeterli olduğu yerlerde hipotiroidi tablosu daha sık görülmektedir. Amiodorona bağlı hipertiroidizmin patogenezi net olarak açıklanamamakla birlikte hem normal tiroid hem de patolojik tiroid dokusunda görülebildiği için amiodorona bağlı hipertiroidi tablosu Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki başlıkta ele alınmıştır. Tip 1' de genellikle Graves hastalığı, diffüz ya da nodüler guatrı gibi tiroid patolojisi olan hastalarda görülüp problemin artmış tiroid hormon sentez ve salınımından kaynaklandığı düşünülmektedir. Tip 2' de ise patogenezi daha önceden sentezlenmiş tiroid hormonlarının destrükte tiroid folliküler hücrelerden salınması yatmaktadır (5).

Şiddetli tirotoksikoz, özellikle kalp hastalığı veya atriyal fibrilasyonlu hastalarda yaşamı tehdit eden bir durumdur. Ana amaç, ötiroidizmi derhal düzeltmek ve sürdürmektir. Terapötik plazma değişimi (TPE), otoimmün hastalıklar ve ailesel hiperkolesterolemi gibi çeşitli bozuklukları tedavi etmek için kullanılan etkili bir kan saflaştırma prosedürüdür. Altta yatan nedene bağlı olarak tirotoksikoz tedavisinde üç form bulunmaktadır. 1- Antitiroid ilaçlar, 2- Radyoaktif iyot tedavisi, 3- Cerrahi tedavi (14). Tirotoksikozu kontrol edilmemiş hastalar tiroid fırtınasına bağlı olarak yüksek mortaliteye sahiptir (15). Literatürde terapötik plazma değişiminin bu hastaları cerrahiye hazırlamak için alternatif bir yöntem olduğu belirtilmektedir (16,17,18,). Terapötik plazmaferez (TPE) rölatif olarak güvenli bir metoddur. Mortalite oranı %0,03-0,05'tir. Terapötik plazmaferez çeşitli hastalıklarda faydalıdır (19). Plazmaferezde hedef zararlı plazma bileşenlerini, sıklıkla zararlı antikorları azaltmaktır (20). Tiroid hormonları %99 oranında plazma proteinlerine bağlı bulunmaktadır. Bu plazma proteinleri de plazmaferez ile kandan uzaklaştırılmaktadır (21). Hipotansiyon ve periferik ödemden korunmak için bazı kolloid içerikli sıvılarla hastadan alınan plazma replase edilmelidir. İdeal replasman solüsyonları hastanın anormal komponentlerden arındırılmış kendi plazmasıdır, ancak bu nadiren mümkün olmaktadır. Pratik olarak en sık seçenek ya donör plazması ya da bunun derivasyonlarıdır. Plazmaferez işlemi sırasında değiştirilen plazmanın yerini tutabilmek amacıyla %5 albumin, taze donmuş plazma, hidroksetilstarch (HES) veya bunların karışımı gibi çeşitli sıvılar kullanılmaktadır. Seçilecek sıvılara hastanın albumin seviyesine, koagülasyon profiline ve altta yatan hastalığına göre karar verilmektedir. TDP kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Koagülasyon faktörleri ve immünglobulinler azalmaz. Ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarıdır. Bununla beraber komplikasyon sıklığı albuminden fazladır. Komplikasyonlara örnek olarak rölatif olarak yüksek enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı parestezi oluşması, kas krampları, ürtiker, ender olarak da anafloktoid reaksiyon riski sayılabilir. Ayrıca plazma bileşenlerine karşı antikor geliştiği için bazı hastalarda uzun süreli kullanım sakıncalıdır (16-21).

Hipertiroidizmde, TPE 1970' den beri kullanılmaktadır ve esas olarak aşağıdaki koşullar için klinik pratikte kullanılması düşünülmektedir:

- Tiroid hormon düzeylerinde hızlı bir düşüş gerektiren hayati bir acil durum olan tiroid fırtınasında,
- Kalp hastalığı veya ciddi kalp ritmi bozukluğu olan hastalarda şiddetli tirotoksikozda
- Agranülositoz gibi ciddi yan etkiler nedeniyle antitiroid ilaçlara (ATD) kontrendikasyonu olan şiddetli hipertiroidizmde,

# SÖZEL BİLDİRİLER

roidizmi olan hastalar için, hipertiroidizmin herhangi bir radikal tedavisinden (yani tiroidektomi veya radyoiyot tedavisi) önce ötiroidizmi düzeltmek için (16-21).

Klinikte amiodaron tedavisi başlanmadan önce hastaların mutlaka tiroid bezi muayenesi yapılmalı, tiroid fonksiyon testleri, tiroidperoksidaz antikoru ve tiroid ultasonografisi istenmelidir. Bu sayede tedavi sırasındaki tiroid bezindeki fonksiyon değişiklikleri takip edilebilir. Her altı ayda bir tiroid fonksiyon testlerine bakılmalı ve tiroidbezi muayenesi yapılmalıdır. Olgu sunumumuzda olduğu gibi ilaç başlandıktan sonra takip açısından sorun yaşayabilme ihtimali olan hastalarda bu antiaritmik ilaç reçete edilirken daha dikkatli olunması gereklidir.

**Sonuç:** Amiodaronun indüklediği tirotoksikoz (AIT) genellikle hafif bir klinik durumdur, ancak şiddetli, yaşamı tehdit edici ve hatta ölümcül olabilir. Bu nedenle prognozu, amiodaron tedavisi alan hastaların farmakolojik tedavi öncesinde ve sırasında doğru bir değerlendirme (tiroid fonksiyon testleri, ultrason, otoantikörler) izlenmesi ve takip edilmesi gereklidir. Takipler sırasında AIT gelişirse alt tiplerin uygun bir şekilde tanımlanması (Tip1,Tip2 ve mixt tip) gerekir. Bazen tip ayrımı yapılamayabilir bu durumda mixt tip olarak kabul edilerek hem antitiroid hem de steroid tedavisi birlikte tedavi edilebilir. Tüm tedavilere dirençli olgularda cerrahi planlaması öncesinde hızlı ötiroid hale getirmek için plazmaferez kullanılabilir. Terapötik plazmaferez, ciddi tirotoksik hastaları operasyona hazırlama aşamasında diğer tedavi seçeneklerine alternatif etkili yöntemdir. AIT geliştiği vakalarda endokrinolog, genel cerrahi, nükleer tıp ve kardiyoloji tarafından iş birliği içinde multidisipliner yaklaşımla yönetilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Salerno DM, Gillingham KJ, Berry DA, et al. A comparison of antiarrhythmic drugs for the suppression of ventricular ectopic depolarizations: a meta-analysis. American heart journal 1990;120(2):340-53.
2. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. The American journal of medicine 2005;118(7):706-14.
3. Smyrk TC, Goellner JR, Brennan MD, et al. Pathology of the thyroid in amiodarone-associated thyrotoxicosis. The American journal of surgical pathology, 1987;11(3):197-204.
4. Charlier R, Delaunois G, Bauthier J, et al. Research on the benzofuran series. XL. Anti-arrhythmic properties of amiodarone. Cardiologia, 1969;54(2) : 83-90.
5. Ünal N, Gürlek A. Amiodaron ve tiroid. Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36:152-6.
6. Haffajee CI, Love JC, Lesko LJ, et al. Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias. Circulation, 1983; 67(6) :1347-55.
7. Rotmensch HH, Belhassen B, Swanson B, et al. Steady-state serum amiodarone concentrations: relationships with antiarrhythmic efficacy and toxicity. Annals of internal medicine 1984; 101(4) :462-9.
8. Iudica-Souza C, Burch HB. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. The Endocrinologist 1999; 9(3):216-38.
9. Loh KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. Postgraduate medical journal 2000; 76(893) :133-40.
10. Amiodaron Trials Meta-Analysis Investigators: Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: metaanalysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Lancet 1997;350:1417-24.
11. Hohnloser SH, Singh BN. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: definition, electrophysiologic mechanisms, incidence, predisposing factors, and clinical implications. Journal of cardiovascular electrophysiology 1995; 6(10):920-36.
12. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, et al. Amiodarone pharmacokinetics. American heart journal, 1983; 106(4) : 840-7.
13. Amiodaron Available from: <http://www.acilci.net/amiodaron>
14. Cooper DS. Hyperthyroidism. Lancet 2003;362(9382):459-68.
15. Langley RW, Burch HB. Perioperative management of the thyrotoxic patient. Endocrinol Metab Clin North Am 2003;32(2):519-34.
16. Pasimeni G, Caroli F, Spriano G, Antonini M, Baidelli R, Appetecchia M. Refractory thyrotoxicosis induced by iodinated contrast agents treated with therapeutic plasma exchange a case report. J Clin Apher 2008;23(2):92-5.

# SÖZEL BİLDİRİLER

17. Braithwaite SS, Brooks MH , Collins S, Bermes EW. Plasmapheresis:anadjunet to medical management of severe hyperthyrodism. J Clin Apher 1986;3(2):119-23.
18. Ozbey N, Kalayoğlu-Besisik S, Gul N, BozborA, Sencer E, Molvalilar S. Therapeutic plasmapheresis in patients with severe hyperthyroidism in whom antithyroid drugs are contraindicated. Int J Clin Pract 2004;58(6):554-8.
19. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandrenko N, Kim HC, Linenberger ML, Margues MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice–evidence- based approach from the Appheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher 2010;25(3):83-177.
20. McLeod BC. Plasma and plasma derivatives in therapeutic plasmapheresis. Transfusion 2012;52 Suppl 1:38-44.
21. Robbins J. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's the thyroid : A Fundamental and clinical Text. 8th ed. Philedlphia, Lippincott Williams &Wilkins; 2000. p. 10620. 17. Oral M, Yılmaz AA. Plazmaferez. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2008;6(1):19-24

### İNAKTİF SARS-COV-2 AŞISINA BAĞLI SUBAKUT TİROİDİT VAKASI

MUSTAFA AYDEMİR

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI ANTALYA

**Giriş:** Aralık 2019'da DSÖ, Çin'in Hubei eyaleti Wuhan kaynaklı etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları hakkında bilgilendirildi (1). Şiddetli-akut-solunum-sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan yeni virüs, 7 Ocak 2020'de izole edildi. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edilen şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) adlı virüsün neden olduğu Coronavirüs hastalığı (COVID-19), sistemik bir hastalıktır. Öncelikle üst solunum yollarını ve akciğerleri tutar. Hastalığın ilk ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra SARS-CoV-2 virüsünün tromboinflamasyona neden olarak sistemik ve ölümcül bir seyir izlediği ve bu açıdan basit bir solunum yolu enfeksiyon etkeninden çok daha fazlası olduğu anlaşıldı. COVID-19 aşısı birçok ülkede yapılsa da COVID-19 salgını hala tüm dünyada varyantları ile yıkıcı bir etkiye sahip ve dünya gündemindeki yerini korumaya devam ediyor.

COVID-19 multisistemik bir hastalık (gastrointestinal, hepatobiliyer, pankreatik, kardiyovasküler, oküler ve nörolojik) olduğundan endokrin sistem de etkilenebilir. Pankreas, hipofiz, gonadal ve tiroid ile ilgili patolojiler oluşabilir. SARS-CoV-2'nin neden olduğu subakut tiroidit (SAT) vakaları bildirilmiştir (1). SAT, tiroid bezinin iltihabı ile karakterizedir ve genellikle viral üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ortaya çıkar ve kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır (2). Viral enfeksiyöz ajanlara benzer şekilde, aşılarda da tiroid bezinde inflamasyonu tetikleyebilir. Burada COVID-19 aşısı sonrası subakut tiroidit gelişen 42 yaşında bir erkek hastayı tanımlıyoruz.

**Amaç:** Subakut Tiroidit, tiroid bezinin iltihabı ile karakterizedir ve genellikle viral üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ortaya çıkar ve kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır (2). Viral enfeksiyöz ajanlara benzer şekilde, aşılarda da tiroid bezinde inflamasyonu tetikleyebilir. Burada COVID-19 aşısı sonrası subakut tiroidit gelişen 42 yaşında bir erkek hastayı tanımlıyoruz. Bu vaka inaktif SARS-CoV-2 aşısına bağlı subakut tiroidit vakasını bildirmeyi amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntemler:** İnaktive edilmiş SARS-CoV-2 aşısının (CoronaVac®) ardından 1 subakut tiroidit vakasının klinik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerini tanımlıyoruz.

**Vaka sunumu:** 42 yaşında daha önce kendisinde ve ailesinde herhangi bir endokrinolojik hastalık öyküsü olmayan tamamen sağlıklı erkek hasta. İlk şikâyeti 3 hafta önce covid aşısı olduktan (1. Doz aşı tarihi:17.06.2021 2.doz aşı tarihi:17.07.2021) 2 gün sonra sabah kalkınca boyun ön tarafında ağrı başladığını daha sonra ağrının giderek arttığını yemek yerken ağırlı yutması geliştiğini daha sonra hafif ateş (38°C) tespit ediyor. Evde bulunan Parasetamol 500 mg aldığı takiplerinde ateşinin düştüğünü fakat Parasetemolün etkisi geçtikten 6 saat sonra ateşinin tekrar çıktığını fark ediyor(38°C). Soğuk uygulama ve Parasetemol kullanarak geceyi atlatıyor. Boğaz ağrısı şikayetiyle Kulak Burun Boğaz Uzman Doktora başvuruyor ve üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı konarak Augmentin 1000 mg 2x1 dozunda başlıyor 10 gün geçmesine rağmen antibiyotik altında gün içinde ateş, boğaz ağrısı, üşüme, titreme, ağırlı yutma şikayetlerinde gerileme olmaması üzerine hasta tekrar KBB uzmanına başvuruyor .KBB uzmanı fizik muayenesinde orofaringeal ve otolojik muayenesinin normal olması üzerine tiroid lojunun muayene ile ağırlı ve hassasiyet tesbit ediyor.Hastaya endokrin uzmanın görmesi gerektiğini söyleyerek endokrin polikliniğine yönlendiriyor. Hasta endokrin bölümüne randevu alınca kadar 1 hafta aradan geçiyor. Antibiyotik ve parasetemol altında şikayetlerinde gerileme olmuyor.

**Bulgular:** Endokrin polikliniğe başvurduğunda hastanın öyküsünde ve fizik muayenesinde: Ön boyunda sol tiroid

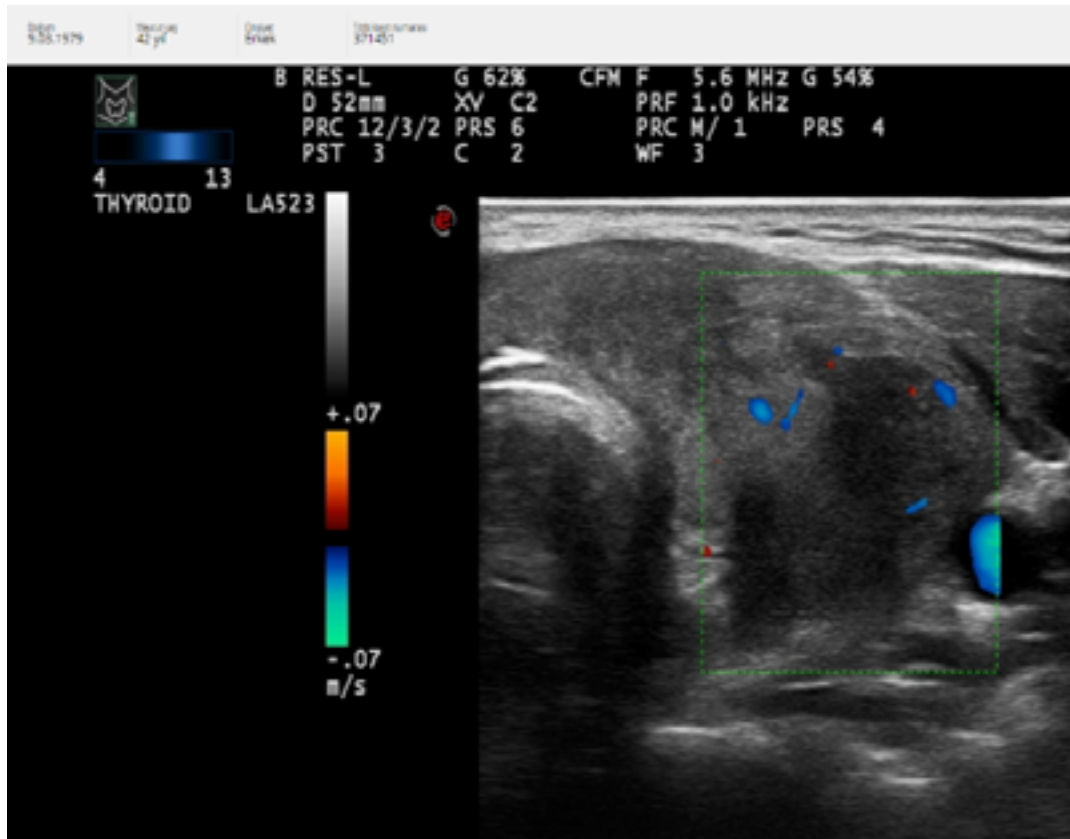
# SÖZEL BİLDİRİLER

lojunda, sol kulağa doğru yayılan ağrı, tiroid palpasyonunda ağrılı ve hassasiyeti vardı. Orofaringeal ve otolojik muayeneleri normaldi. Kan basıncı 135/85 mmHg ve nabızı 72 atım/dk' düzenliydi ateşi 37,8°C derece.

Labarotuvur incelemesi, 09.06.2021 tarihli kan tetkiklerinde tiroid fonksiyon testleri normal olan hastanın 2.aşı (17.07.2021) sonrası endokrin polikliniğinde yapılan testlerinde yüksek serbest tiroksin (FT4) ve serbest triiyodo-tironin (FT3) seviyeleri ile baskılanmış bir tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyesi tesbit ediliyor (Tablo 1). Ailesinde ve kendisinin özgeçmişinde tiroid hastalığı ve endokrin hastalığı yoktu ve yakın zamanda iyotlu radyokontrast maruziyeti yoktu. 09.06.2021 tarihinde kontrol amaçlı yapılan tiroid fonksiyon testleri ötiroidi gösteriyordu (Tablo 1). Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) yüksekti. Anti-tiroglobulin (anti-Tg), anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve tirotropin reseptör antikorlarının (TRAbs) tümü negatifti. Tiroidin ultrason değerlendirmesinde sol tiroid lojunda kanlanmada azalma, tiroid parankiminde heterojenite azalmış ekojenite ve tiroidit ile uyumlu psödonodüller alanlar görüldü. Tiroid sol lob prob altında yaygın hassas ve ağrısı tesbit edildi (Şekil 1). Çekilen tiroid sintigrafisi tiroidit ile uyumluydu (Şekil 2).

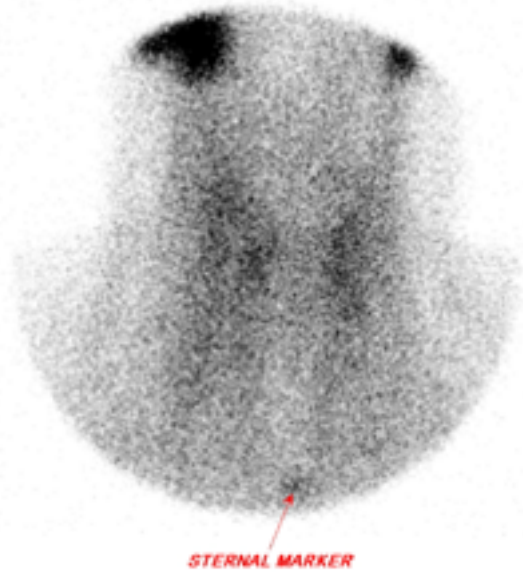
**Tablo 1: Labarotuvur Değerleri**

LABORATUVAR	09.06.2021	05.08.2021	NORMAL DEĞERLER
Serbest T4	1,5	2,98	0,91-1,71 ng/dl
Serbest T3	4,2	8,86	2,01-4,42 pg/ml
TSH	1,18	0,01	0,24-4,2 uIU/mL
Anti TPO		20	0-34 IU/ml
Anti hTg		10	0-115 IU/ml
TRAbs(TSH res.antikor)		<1	>1 IU/L
SEDİMENTASYON		56	0-20 mm/saat
CRP		44	0-5 mg/L



**Şekil 1.** Tiroid ultrasonografisi ve tiroidit ile uyumlu, psödonodüller görünüm mevcut, parankim kanlanması azalmış heterojen tiroid dokusu ile uyumlu.

# SÖZEL BİLDİRİLER



**Şekil 2:** Tiroidit ile uyumlu tiroid sintigrafisi

**Sonuçlar:** Hastaya subakut tiroidit tanısı konuldu. Son aylarda herhangi bir viral enfeksiyon öyküsü yoktu. Sosyal izolasyon önlemlerine uyduğunu ve maskesiz kimseyle temas etmediğini, yakın çevresinde COVID-19 vakası olmadığını söyledi ve e-nabız üzerinden covid tanısı almadığı tesbit edildi. SARS-CoV-2 için nazofaringeal sürüntü testi negatifti. 17 Haziran ve 17 Temmuz tarihlerinde iki doz CoronaVac® (SARS-CoV-2 Aşısı, İnaktive) aşısı olmuştur. Daha önceki çalışmalarda aşılardan hemen sonra ilk 7 günde ortaya çıkan tiroiditlerde aşılara bağlı tiroidit suçlanmıştır. Hastanın subakut tiroidit durumunun COVID-19 aşısı ile ilişkili olduğu düşünülüyordu. İndometazin (Endol 2x25 mg) tedavisine başlandığında ateş birkaç gün içinde kayboldu ve hasta belirgin semptomatik rahatlama bildirdi. Bir süre aralıklı olarak devam eden boyun ağrısı, ancak takipte kortikosteroid gereksinimi olmadı. Hasta 2 hafta sonra endokrin poliklinik kontrolü önerildi

**Tartışma:** De Quervain tiroiditi veya granülomatöz tiroidit olarak da bilinen subakut tiroidit, ağrılı tiroiditin en yaygın nedenidir. Genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişir ve en sık kadınlarda 40-50 yaşlarında ortaya çıkar. Klinik olarak orta derecede ateş, yaygın miyalji, farenjit, kulak ve çeneye yayılan boyun ağrısı görülebilir. Tirotoksikoz semptomları ve sistemik inflamasyon belirtileri de mevcut olabilir. Anti-tiroglobulin ve anti-tiroid peroksidaz antikolları genellikle negatiftir (3).

SAT'de, viral enfeksiyondan etkilenen doku hasarından kaynaklanan, makrofajlarda HLA-B35 moleküllerine bağlanarak ve sitotoksik T lenfositleri aktive ederek viral ajanın kendisinin veya antijenik uyarıların neden olduğu tiroid hasarı vardır. Otoimmün tiroiditten farklı olarak, SAT'deki bağışıklık reaksiyonu kendi kendini sınırlar. 4 Ancak tetikleyici ajana tekrar maruz kalınması durumunda SAT'ın tekrarlayabileceği öne sürülmüştür. Uzun dönem takipte nüks oranı farklı serilerde 6-21 yılda %4, 13,6 ± 5,6 yılda ise %1,6 olarak bildirilmiştir (5,6).

SAT'nin genellikle viral üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben geliştiği ve virüs salgınları sırasında vakaların artma eğiliminde olduğu bilinmektedir. 7 COVID-19 ile ilişkili ilk SAT vakası Brancatella ve ark. Mart 2020'de. (8) Bundan sonra birçok vaka sunumu veya vaka serisi bildirilmeye devam edildi. 1 COVID-19 ile ilişkili SAT vakalarının belirlenmesi ile virüsün subakut tiroidite nasıl yol açtığı araştırılmıştır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) ve transmembran proteaz serin 2'nin (TMPRSS2), SARS-CoV-2'nin konakçı hücrelere girişinde rol oynadığı gösterilmiştir (9). Tiroid bezi hücrelerinde ACE-2 ve TMPRSS2 ekspresyonunun varlığının gösterilmesi ile SARS-CoV-2 viremisi sırasında tiroidin hedef dokulardan biri olabileceği gösterilmiştir(10,11).

Literatürde influenza ve hepatit B virüsü aşılardan sonra görülen SAT vakaları bildirilmiştir (12-17). Aşıdaki viral antijenlerin, enfeksiyöz ajana benzer şekilde tiroidde inflamasyonu tetikleyebileceği düşünülmektedir. SARS-CoV-2 spike proteini, nükleoprotein ve membran proteininin hepsinin tiroid peroksidaz ile çapraz reaksiyona girdiği



# SÖZEL BİLDİRİLER

ve birçok tiroid peroksidaz peptit dizisinin çeşitli SARSCoV-2 proteinlerindeki dizilerle homoloji veya benzerlik paylaştığı gösterilmiştir. Son zamanlarda, değiştirilmiş bir SARS-CoV-2 spike proteinini kodlayan bir nükleozid RNA'dan oluşan bir SARS-CoV-2 aşısı (Pfizer-BioNTech) alan 2 kadın sağlık çalışanında Graves hastalığı rapor edilmiştir (18). Aşıdan 3 gün sonra klinik belirtiler geliştirdiler ve önceden sağlıklıydılar. Bu bulgular, SARS-CoV-2'ye karşı üretilen antikorların otoimmün tiroiditi destekleyebileceğini desteklemektedir. CoronaVac® ve diğer aşılardaki SARS-CoV-2 proteinlerinin moleküler taklit nedeniyle tiroid hedef proteinleri ile çapraz reaksiyona girmesi mümkündür ve bu, adjuvanlar tarafından indüklenen otoimmün/inflamatuar sendrom (ASIA sendromu) tetiklenmesini kolaylaştıran ek bir faktör olabilir. Çoğu durumda aşılama sonrası tiroidit semptomları ilk birkaç gün içinde ortaya çıkar. Olası bir neden, viral protein konsantrasyonunun aşılama sonrası birkaç gün içinde zirveye ulaşması ve otoimmüniteyi tetiklemesi olabilir (18 ,19).

COVID-19'a karşı halihazırda uygulanmakta olan veya faz çalışmaları devam eden çeşitli aşılar bulunmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla COVID-19 mRNA aşısından sonra şimdiye kadar sadece bir SAT vakası rapor edildi (20). CoronaVac®, geleneksel yöntemlerle hazırlanan ve virüsün tüm antijenik özelliklerini içeren inaktif bir aşıdır. Hastamızda ikinci doz aşıdan sonra SAT semptomları başladı. Hasta izolasyon önlemlerine uymuş ve daha önce COVID-19 geçirmemiştir. Dolayısıyla bu vakada COVID-19 aşısındaki viral antijenlerin SAT'ı tetiklediğini düşünüyoruz.

Ülkemizde COVID-19 aşısı sağlık profesyonelleri tarafından başlatılmış ve daha sonra ileri yaş grubu ile devam ettirilmiştir. Nüfus genelinde aşılamanın yaygınlaşması ile aşıya bağlı SAT vakalarının artabileceği öngörülmektedir. Ülkemizde şimdiye kadar sadece Coronavac® ve Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısı® kullanılmıştır. Hastamızın aşı olduğu sırada sadece Coronavac® mevcuttu, bu yüzden başka seçeneği yoktu. SAT komplikasyonunun farklı hastalarda diğer aşı türleri ile ortaya çıkıp çıkmayacağını merak ediyoruz.

SARS-CoV-2 virüsü ile ilişkili SAT insidansının COVID-19 vakalarındaki artan eğilim ve ayrıca artan aşılama oranları ile artabileceğini düşünüyoruz. COVID-19 reenfeksiyonu veya güçlendirici aşı dozları ile tekrarlayan SAT oranı da artabilir. Tüm bu nedenlerle klinisyenlerin SAT semptomatolojisi hakkında bilgi sahibi olmaları gerektiğini, takip ve tedavi konusunda yeterli bilgiye sahip olmanın önemli olduğunu söyleyebiliriz.

## KAYNAKLAR

1. Caron P. Thyroiditis and SARS-CoV-2 pandemic: a review. *Endocrine*. 2021 Mar 27;1-6. Epub ahead of print. PMID: 33774779; PMCID: PMC8000691. Doi:10.1007/s12020-021-02689-y.
2. Lazarus JH. Silent thyroiditis and subacute thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The thyroid: a fundamental and clinical text*. 7th ed. Philadelphia (Pennsylvania): Lippincott Williams & Wilkins; 1996. p. 577.
3. Rouland A, Buffier P, Petit JM, Vergès B, Bouillet B. Thyroïdites: où en est-on en 2019[Thyroiditis: what's new in 2019?]. *Rev Med Interne*. 2020 Jun;41(6):390-95. French. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32107053. doi: 10.1016/j.revmed.2020.02.003.
4. Burman KD. Subacute thyroiditis. In: Post TW, editor. *UpToDate*. Waltham (MA): UpToDate. [accessed 2021 May 7].
5. Fatourehchi V, Aniszewski JP, Fatourehchi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):2100-05. PMID: 12727961. Doi:10.1210/jc.2002-021799.
6. Nishihara E, Ohye H, Amino N, Takata K, Arishima T, Kudo T, Ito M, Kubota S, Fukata S, Miyauchi A. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Intern Med*. 2008;47(8):725-29. Epub 2008 Apr 16. PMID: 18421188. Doi:10.2169/internalmedicine.47.0740.
7. Desaillood R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virol J*. 2009 Jan 12; 6:5. PMID: 19138419; PMCID: PMC2654877. Doi:10.1186/1743-422X-6-5.
8. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1;105(7):dgaa276. PMID: 32436948; PMCID: PMC7314004. doi:10.1210/clinem/dgaa276.
9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu

# SÖZEL BİLDİRİLER

- NH, Nitsche A, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271–280.e8. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
10. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Denegri M, Croce L, Ngnitejeu ST, Villani L, Magri F, Latrofa F, Chiovato L. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021 May;44(5):1085–90. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025553; PMCID: PMC7538193. doi:10.1007/s40618-020-01436-w.
  11. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020 Apr 28;9(1):45. PMID: 32345362; PMCID: PMC7186534. doi:10.1186/s40249-020-00662-x.
  12. Passah A, Arora S, Damle NA, Reddy KS, Khandelwal D, Aggarwal S. Occurrence of subacute thyroiditis following influenza vaccination. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018 Sep-Oct;22(5):713–14. Erratum in: *Indian J Endocrinol Metab*. 2018 Nov-Dec;22(6):867. PMID: 30294587; PMCID: PMC6166570. doi:10.4103/ijem.IJEM\_237\_18.
  13. Altay FA, Güz G, Altay M. Subacute thyroiditis following seasonal influenza vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Apr 2;12(4):1033–34. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26809709; PMCID: PMC4962945. doi:10.1080/21645515.2015.1117716.
  14. Hernán Martínez J, Corder E, Uzcatogui M, Garcia M, Sostre S, Garcia A. Subacute thyroiditis and dyserythropoiesis after influenza vaccination suggesting immune dysregulation. *Bol Asoc Med P R*. 2011 Apr-Jun;103(2):48–52. PMID: 22111471.
  15. Girgis CM, Russo RR, Benson K. Subacute thyroiditis following the H1N1 vaccine. *J Endocrinol Invest*. 2010 Jul-Aug;33(7):506. PMID: 20671410. doi:10.1007/BF03346633.
  16. Hsiao JY, Hsin SC, Hsieh MC, Hsia PJ, Shin SJ. Subacute thyroiditis following influenza vaccine (Vaxigrip) in a young female. *Kaohsiung J Med Sci*. 2006 Jun;22(6):297–300. PMID: 16793568. doi:10.1016/s1607-551x(09)70315-8.
  17. Toft J, Larsen S, Toft H. Subacute thyroiditis after hepatitis B vaccination. *Endocr J*. 1998 Feb;45(1):135. PMID: 9625459.
  18. Vera-Lastra O, Ordinola Navarro A, Cruz Dominguez MP, Medina G, Sanchez Valadez TI, Jara LJ. Two cases of Graves' disease following SARS-CoV-2 vaccination: An autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Thyroid*. 2021.
  19. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102792.
  20. Franquemont S, Galvez J. Subacute thyroiditis after mRNA vaccine for COVID-19. *Journal of the Endocrine Society*. 2021;5(1 Suppl):A956–A957. doi:10.1210/jendso/bvab048.1954.

## S 18

### SİGARA HUZURSUZ BACAK SENDROMU İÇİN RİSK FAKTÖRÜ MÜ?

ÖZLEM ERGİN BETON<sup>1</sup>, CENK AKBOSTANCI<sup>2</sup>

1. ANKARA ŞEHİR HASTANESİ NÖROLOJİ KLİNİĞİ  
2. ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ABD

**Giriş ve Amaç:** Tütün tüketimi, cinsiyet, yaş, ırk ve kültürel veya eğitim durumu arasında hiçbir ayırım yapmadan dünyayı tehdit eden bir sağlık sorunudur. Tütün her yıl 7 milyon ölümden sorumludur. Bu ölümlerin 6 milyondan fazlası doğrudan tütün tüketimiyle ilişkilidir ve diğer yandan 890.000'den fazla ölüm tütün dumanına maruz kalan sigara içmeyenleri içermektedir. Tütün dumanında 50'den fazla kansere neden olan 4.000'den fazla kimyasal vardır [1]. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2016 sağlık anketine göre, 15 yaş ve üstü tütün kullanıcılarının oranı 2014 yılında % 32,5 iken, 2016 yılında bu oran % 30,6 olarak tespit edildi. [2].

1945'te İsveçli nörolog Ekbom huzursuz bacak sendromu (RLS) adını verdiği bir durumu tanımladı [3]. Willis – Ekbom hastalığı (WED) olarak da bilinen huzursuz bacak sendromu (HBS) yaygın bir nörolojik, sensorimotor bozukluktur. Hastalık genellikle hastanın hissettiği hoş olmayan hisler nedeniyle bacakları hareket ettirme arzusu ile karakterizedir. Hastalık Avrupa ve Amerikan popülasyonlarında, yetişkinlerin yaklaşık % 2-3'ünde klinik olarak saptanmıştır [4]. Klinik olarak anlamlı HBS, uyku, yaşam kalitesi ve sağlık üzerinde olumsuz etkisi bulunmaktadır [4-6]. 2003 yılında Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG), HBS / WED için hızlı araştırma ve tedavilerin geliştirilmesini sağlamak amacıyla güncellenmiş tanı ölçütleri geliştirmiştir [7]. Bununla birlikte, biriken araştırmalar ve klinik deneyimler, tanı ölçütlerini geliştirme ihtiyacı duyulmasına yol açmış ve 2012 yılında yine aynı grup tarafından tanı için gereken temel kriterler değiştirilmeden özgülüğü arttırmak için yeni bir revizyon yapılmıştır. (IRLSSG.org) [8]

IRLSSG kriterlerinin yayınlanmasından bu yana, araştırmalar RLS'nin yaygın ve tedavi edilebilir olduğunu, ancak yetersiz tanı konulduğunu [9-12] ve semptomların şiddetinde geniş bir varyasyon olduğunu ortaya koymuştur. Değişen tanı ölçütleri kullanılmasına rağmen, yapılan çalışmaların çoğu RLS prevalanslarını ortalama olarak % 10-12 arasında bildirmektedir. Yapılan tüm çalışmalar incelendiğinde bu oranın % 5-20 aralığında değiştiği görülmüştür. [13]

Türkiye'de daha önce yapılan iki epidemiyolojik çalışmada HBS prevalans sırasıyla 3.2 [14] ve % 3.4 saptanmıştır [15]. Türkiye'nin başkenti Ankara'da RLS prevalansını araştıran bir çalışmada ise bu oran % 5.52 olarak bulunmuştur [16]. Sigara içenlerin Parkinson hastalığına daha az sıklıkta yakalandıkları iyi bilinmektedir. [17] Huzursuz bacak sendromu; Parkinson hastalığı gibi dopaminerjik tedaviye iyi yanıt verdiği için dolayı [18] sigara içenler arasında HBS sıklığının daha az olup olmadığını çalışmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza HBS tanısı olmayan ve hastalık semptomları nedeniyle nöroloji polikliniğine başvuran; 2012 yılında yayınlanan IRLSSG tanı kriterlerine göre HBS tanısı konan 30 HBS hastası ile yaş ve cinsiyeti benzer 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Hem hastalar hem de sağlıklı kontrol grubu için sigara kullanım miktarı kaydedilirken "paket yılı" hesabı yapıldı. Paket yılı; kişinin 1 günde içtiği sigara paket sayısının, kişinin içtiği yıl sayısı ile çarpılmasıyla hesaplandı. Bu çalışmada en az 1 paket \* yıl sigara içenler; sigara içiyor olarak kabul edildi.

**Verilerin Analizi:** Elde edilen veri seti SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programında analiz edildi. Analiz kapsamında, frekans tabloları, betimleyici istatistikler, K-S Testi, MWU testi, Spearman korelasyon analizi ve ki kare analizinden faydalanıldı.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Bulgular:** HBS grubunda 17 kadın (% 56,7) ve 13 erkek (% 43,3) hasta vardı. Kontrol grubunda ise 16 kadın (% 53,3) ve 14 erkek (% 46,7) vardı. Hastaların yaşları 19 ile 79 arasında değişmekteydi. Ortalama yaş her iki grupta da istatistiksel olarak benzerdi. HBS grubunda yaş ortalaması 48.3 iken kontrol grubunda ise 47.5 idi. HBS grubunda hastalık süresi ortalama 10.8 yıldır. HBS tanısı konan hastaların 19'u (% 63,3), kontrol grubunun ise 11'i (% 36,7) sigara içmekteydi. Sigara içme oranı HBS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sıktı. ( $p < 0,05$ ) ( $p = 0,035$ , X2test). İki grupta paket yıl sayıları benzerdi. HBS olan ve olmayan gruplara bakıldığında sigara kullanımı sırasıyla 32,7 ve 28,3 paket yıldır. Yapılan ki kare analizi sonucunda HBS ile sigara kullanma durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. ( $p < 0,05$ )

Sigara kullanan hastaların %63,3 ünde HBS görülürken, kullanmayan hastalarda bu oran %36,7'idi.

MWU testine göre HBS olan ve olmayan hastalar arasında sigara kullanma süresi bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı. ( $p > 0,05$ )

HBS süresi ile sigara içme süresi arasında pozitif yönlü ve zayıf şiddette bir ilişki vardır. ( $r=0,105$ )

Fakat Spearman korelasyon analizi anlamlılık değeri incelendiğinde söz konusu ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. ( $p > 0,05$ )

**Sonuç:** Lavigne ve arkadaşlarının 2019 Kanadalı yetişkin üzerinde yaptığı çalışmada sigara içen ve içmeyen hastalar arasında RLS prevalansı veya RLS semptomları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. [19] Aynı şekilde, epidemiyolojik bir çalışmada, RLS olan veya olmayan hastalar arasında mevcut ve eski sigara içenlerin yüzdeleri arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır. [20] Öte yandan, İtalya'daki 100 RLS hastasında gece sigara içme prevalansında artış saptanmıştır. [21] Son zamanlarda yayınlanan iki çalışmada, sigara içenler; hiç sigara içmeyenler ile kıyaslandığında RLS prevalansında oldukça anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir. [22,23] Sigara içimi ile RLS arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamasının nedeni çalışmalarda kısıtlı hasta sayısı ve değerlendirmeye alınan sigara içme miktarları olabilir. Bizim çalışmamızda sigara içen olgu sayısı HBS hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksekti. Çalışmamız bize RLS'de sigara kullanımının sık olduğunu göstermiştir.

## REFERANSLAR:

1. World Health Organisation. Tobacco Fact Sheet. Updated May 2017. [cited 2017 November 3]. Available from: URL: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs339/en/>.
2. Turkey Statistical Institute, Turkey in Statistics. 2016. Available from: URL: [https://ec.europa.eu/eurostat/documents/7330775/7339623/Turkey+\\_in\\_statistics\\_2015.pdf/317c6386-e51c45de-85b0-ff671e3760f8](https://ec.europa.eu/eurostat/documents/7330775/7339623/Turkey+_in_statistics_2015.pdf/317c6386-e51c45de-85b0-ff671e3760f8)
3. Ekblom K. Restless legs: a clinical study. Acta Med Scand Suppl 1945;158:1-123.
4. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. Arch Intern Med 2005;165:1286-92.
5. Winkelman JW, Redline S, Baldwin CM, Resnick HE, Newman AB, Gottlieb DJ. Polysomnographic and health-related quality of life correlates of restless legs syndrome in the Sleep Heart Health Study. Sleep 2009;32:772-8.
6. Earley CJ, Silber MH. Restless legs syndrome: understanding its consequences and the need for better treatment. Sleep Med 2010;11:807-15.
7. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. Sleep Med 2003;4:101-19.
8. International Restless Legs Study Group. IRLSSG Diagnostic Criteria for RLS (2012). Available at: [www.irlssg.org](http://www.irlssg.org).
9. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. Arch Intern Med 2000;160:2137-41.
10. Comella CL. Restless legs syndrome: Treatment with dopaminergic agents. Neurology 2002;58:S87-S92.
11. Chesson AL, Wise M, Davila D, et al. Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and

# SÖZEL BİLDİRİLER

- periodic limb movement disorder. An American Academy of Sleep Medicine Report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 1999;22:961-8.
12. Hening W, Allen R, Earley C, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An American Academy of Sleep Medicine Review. *Sleep* 1999;22:970-99.
  13. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health (*Sleep Medicine* 4 (2003) 101-119 )
  14. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, Aral M, Helvaci I (2003) Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology* 61:1562-1569
  15. Tasdemir M, Erdogan H, Boru UT, Dilaver E, Kumas A (2010) Epidemiology of restless legs syndrome in Turkish adults on the western Black Sea coast of Turkey: a door-to-door study in a rural area. *Sleep Med* 11:82-86
  16. Prevalence of restless legs syndrome in Ankara, Turkey: an analysis of diagnostic criteria and awareness (*Acta Neurol Belg* DOI 10.1007/s13760-012-0153-7 )
  17. Quik M, Perez XA, Bordia T. Nicotine as a potential neuroprotective agent for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012 Jul;27(8):947-57.
  18. Galia V Anguelova, Monique H M Vlak, Arthur G Y Kurvers, Roselyne M Rijman. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment of Restless Legs Syndrome. *Sleep Med Clin.* 2018 Jun;13(2):219-230.
  19. Lavigne GL, Lobbezoo F, Rompre PH, Nielsen TA, Montplaisir J. Cigarette smoking as a risk factor or an exacerbating factor for restless legs syndrome and sleep bruxism. *Sleep* 1997 Apr;20(4):290-3.
  20. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology.* 2008;70:35-42.
  21. Provini F, Antelmi E, Vignatelli L, Zaniboni A, Naldi G, Calandra-Buonaura G, Vetrugno R, Plazzi G, Pizza F, Montagna P. Increased prevalence of nocturnal smoking in RLS. *Sleep Med.* 2010 Feb;11(2):218-20.
  22. Schlesinger I, Erikh I, Avizohar O, Sprecher E, Yarnitsky D. Cardiovascular risk factors in restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2009 Aug 15;24(11):1587-92.
  23. Winter AC, Schürks M, Glynn RJ, Buring JE, Gaziano JM, Berger K, Kurth T. Vascular risk factors, cardiovascular disease, and restless legs syndrome in women. *Am J Med.* 2013 Mar;126(3):220-7.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 19

## BİYOPSİKOSOSYAL YAKLAŞIM GERÇEKTEN MÜMKÜN MÜ?

ÜLKÜ BULUT BATUR

AKSARAY ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

Kişiye biyopsikososyal bir bütün olarak yaklaşmak aile hekimliği çekirdek yeterliliklerindedir. Biyopsikososyal yaklaşım; beyin ve diğer organların bir kompleks olarak birleşmesi ve karşılıklı olarak ilişki içinde olmaları ve fiziksel uyarılara olduğu gibi sosyal değişikliklere de duyarlı oldukları temeline dayanır.

Bu modele göre, sağlık ve hastalık; biyolojik, psikolojik ve sosyal değişkenlerin karmaşık etkileşimleri ile şekillenmekte ve hiçbirini diğerinden ayrılarak kategorize edilememektedir. Laboratuvar verileri, hastaların doktorlarına getirdiklerinin çok küçük bir parçasıdır. Hastalarının yalnızca tıbbi kayıtları ile ilgilenen hekimler hastalarından çok az bilgi alabilmektedirler.

Tıpta eski paradigma 'biyomedikal model' olarak bilinir. Hastalık kişiden ve onun sosyal şartlarından bağımsız olarak görülebilir. Mental ve fiziksel hastalıklar ayrı ayrı düşünülebilir denmiştir. Her hastalığın özgül bir nedeni vardır. Doktor hastanın hastalığını tanımlamak ve uygun ilaç vermekle görevlidir.

Psikososyal görüşün değişik boyutlarına ağırlık veren farklı modelleri vardır; sistemik yaklaşım, gelişimsel yaklaşım, Holistik sağlık modeli, etnik kültürel model, Biyopsikososyal Model

**Sistemik Yaklaşım;** insanoğlunun sonsuzluk noktasına dek varan karmaşık bir yapısı vardır. Sistem kavramı, farklı değişkenlerin birbirleri ile dinamik iç etkileşimlerine dayanır. Küçük basit sistemlerden büyük karmaşık sistemlere doğru çok boyutlu ve çok yönlü bir nedensellik vardır. Sistemik düşünce, bilimsel birçok disiplinle bütünleşmektedir

Smilkstein 1978'de sistemik yaklaşımı aile hekimliğine uyarlamıştır. Hekimlerin dikkatini aile üyelerinin birbirleri ile olan etkileşimlerine çekmiştir

Ailenin fonksiyonelliği üzerine krizin, krizle başa çıkabilme kaynaklarının ve becerilerinin önemini vurgulamıştır. Ailedeki bu etkiyi; APGAR olarak tanımlamıştır

### APGAR :

A: adaptasyon

P: (partnerlik) ortaklık

G: gelişme

A: (affection) sevgi

R: (resolve) çözümlenme

**Gelişimsel Yaklaşım;** kişinin geçmişteki gelişimini, şimdiki gelişmişlik düzeyini, gelecekte beklenen gelişimini dikkate alan bir yaklaşımdır. Devam eden gelişmenin, sağlık üzerindeki psikososyal etkileri, yaşam boyu önem verilmesi gereken dinamik faktörlerden biridir.

Biyolojik gelişim: **Hücresel fonksiyonlarda değişim** doğumdan yaşlılığa kadar sürer.

Psikolojik gelişim; Çocukluktan yaşlılığa kadar sürer (yeni doğanda güven, erken çocuklukta bağımsızlığın kazanılması, erişkinlikte neslin devamı vs)

Sosyal gelişim; Aile ve akran ilişkilerinde olumlu veya olumsuz değişimleri kapsar (evlilik, boşanma gibi)

**Holistik Sağlık Modeli** , Bireysel sorumluluklar ve kişilik gelişimi ön plandadır

# SÖZEL BİLDİRİLER

Sağlığın bozulması ve tüm hastalıklar psikosomatiktir. Her insan beden, akıl ve ruhun dairesel etkileşimi altındadır. Hastalık, adaptasyon yetersizliğinden kaynaklanmaktadır

Doğal gıda, yoga, akupunktur, bitkisel tedavi vs gibi alternatif tıp uygulamalarını benimser.

**Etnik kültürel model:** Hasta ile hekimin her birtelliği kültürler arası karşılıklı etkileşimdir. Her iki taraf da görüşmeye kültürel olarak belirlenmiş davranışlar, bilgiler ve inanışlarla oluşturulan bir hikaye ile gelir. Etnik farklılıklar, cinsiyet farklılıkları, dini inançlar, dil, eğitim ve kişisel hikaye ilişkinin her iki tarafındaki beklentileri ve davranışları belirler. Bu modele göre hekim hastanın beden, hastalık, tedavi ile ilişkili inançlarını ve beklentilerini keşfetmelidir

Etnomedikal, kültürel yaklaşımda sağlık ve hastalıkla ilişkili kültürel değerler önemlidir. Kapsamlı bakım ve tanı koymada gerekli olan bilginin edinilmesinde eğer hekim hastanın kültüründen etkilenen psikososyal faktörlere yabancı ise, aksama olacaktır.

Biyomedikal paradigma 19.yy tıbbında baskındı ve eleştirilere rağmen 1977'li yıllara kadar etkisini sürdürdü. Biyomedikal modele göre eğitim alan genel pratisyenler pratikte hastaların çoğunda hastalıkların belli bir tanıya uymadığını ve problemlerinin hastalık, yaşam olayları ve duygusal çalkantının bir karışımı şeklinde olduğunu fark ettiler.

Psikiyatrist George Engel 1977 yılında biyopsikosozyal modeli tanımlamıştır. Buna göre biyopsikosozyal sistemlerin, biyolojik alt sistemleri birbirlerini etkileyerek daha başarılı ve daha karmaşık sistemleri oluşturmakta ve eş zamanlı olarak da sosyal ve psikolojik faktörlerden etkilenmektedir.

Biyopsikosozyal model kişiyi, ailesi ve çevresi ile birlikte ele alır. Çok yönlü bir nedensellik vardır. Kişinin beden, ruhen ve sosyal olarak iyi olması esasına dayanır. Bütüncül yaklaşım; sağlık sorunlarını bedensel, ruhsal/psikolojik, toplumsal/sosyal, kültürel ve varoluş boyutlarıyla ele alır

Günümüzde de önemli bilim insanlarımızın ve eğitimcilerimizin tamamına yakınının "Hastalık yoktur, hasta vardır" ifadesini sıklıkla dillendirdiğine ve önemini vurguladığına tanıklık etmekteyiz. Ne yazık ki, hasta vizitelerinde bireyler halen "kese", "Non Hodgkin hastası", "50 yaşında diyabetli" gibi biyolojik sorunlarıyla tanımlanmaktadır.

Bir hastalığın yönetimi bir tanı ve tedavi şemasından daha fazla şey içerir. Bu yaklaşım dini inançlar, sosyal, ekonomik ve kültürel problemleri, kişisel beklentileri ve kalıtımı göz önünde bulundurmaya gerektirir. İyi bir klinisyen ruhsal, entelektüel, duygusal, sosyal ve ekonomik faktörlerin kişinin hastalığı üzerine etkisini bilir ve bunları fark eder.

Doktor merkezli çalışma şekli, doktor – müşteri ilişkisine yol açabilmektedir. Sağlık bakım sistemi, sadece biyomedikal bakış açısıyla yürütüldüğünde, hastaların hastalıklarıyla ilişkili olumsuz duyguları doktor eliyle arttırılmış olur ve sonunda da ağır medikal bakım gerekmektedir.

Hastanın öyküsü doktor tarafından dinlenmediği ve anlaşılmadığı, korkuları ve endişeleri açığa çıkarılmadığı takdirde hastalar kendi fikirlerinin tedavi için önemli olmadığını düşünmeye başlarlar.

Zamanla sadece medikal testler ve tetkiklere güvenmeye başlarlar. Hasta merkezli görüşmenin ve biyopsikosozyal yaklaşımın kullanılması durumunda, doktor daha iyi bir sonuç alacak ve sağlık bakım masrafları da azaltılmış olacaktır.

Biyopsikosozyal modelin uygulanmasının önünde engel sayılabilecek sorunlar arasında halen hekim başına düşen hasta sayısının ve günlük sorumlu olunan hasta sayısının fazlalığı ilk sırada yer almaktadır. Hastayı dinlediğimiz yönünde yüreklendirmemize rağmen kapıda bekleyen kişi sayısı ve aralıklı görüşmeye müdahale edilmesi kişinin paylaşım yapmasını güçleştirmektedir.

Sağlıkta yanlış politikalardan biri kalitatif iyilik yerine kantitatif yaklaşım ile sağlık hizmet verimliliğinin değer-

# SÖZEL BİLDİRİLER

lendiriliyor olmasıdır. Hekimin yıllık poliklinik sayısı ve kayıtlı nüfus ile hastane çalışmasının performans puan sistemi ile değerlendirilmesi ve yöneticilerin belirlediği MHS randevu sürelerinin gün geçtikçe kısa aralıklı hale gelmesi ve malpraktis sürecinin hekimde kaygı oluşturması nedeniyle hızla alarm semptomu olarak değerlendirilen detaylar kapalı uçlu sorular ile sorulmakta, hasta odadan olası tanıya en yakın halde çıkacak şekilde görüşme sonlandırılmaktadır.

Açık uçlu soruların yöneltmesine alışık olmayan hastalar açık uçlu soruların konuyla ilişkisini kavramakta zorlanmakta, ayrılan sürede kendilerini ifade konusunda güçlük yaşamakta ve 'kapıdaki el' durumu ne kadar önlenmeye çalışılsa da başarı düşmektedir.

## KAYNAKLAR:

1. Leeuwenhorst Working Party. The General Practitioner in Europe. In: Second European Conference on the Teaching of General Practice. Leeuwenhorst, Netherlands; 1974. p. 1-8.
2. Allen J, Gay B, Crebolder H, Heyrman J, Svab I, Ram P. The European definitions of the key features of the discipline of family practice: the role of the GP and core competencies. Br J Gen Pract 2002;52:526-7.
3. WHO Regional Office for Europe. Framework for professional and administrative development of general practice/family medicine in Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1998. p. 5-8.
4. Olesen F, Dickinson J, Hjortdahl P. General practice—time for a new definition. BMJ 2000;320:354-7.



# SÖZEL BİLDİRİLER

S 20

## BİR OLGU EŞLİĞİNDE SİGARA BIRAKMA TEDAVİLERİ

SONAY ÖZDEMİR

TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, AİLE HEKİMLİĞİ

### OLGU:

- 23 yaş, erkek, ticaretle uğraşıyor, bekar
- Boy: 170 cm, Kilo: 60 kg
- Şikayeti: Nefes Darlığı
- Hikayesi: Sigaraya 13 yaşında başlamış. Günde 1 paket sigara içiyormuş (10 paket yıl). Son iki aydır günde 2 paket sigaraya çıkarmış.
- Aile hikayesi: Baba akciğer kanseri, Anne kalp krizi nedeni ile ex.
- Sigara bırakma girişimi: Hiç girişimde bulunmamış.

### DETAYLI HİKAYE:

- Kanserden korkuyor.
- Sigarayı bırakırsa aşırı kilo alacağından endişe ediyor.
- Sigara içmediği zaman sinirli olduğunu söylüyor.
- Çay-kahve içmeyi seviyor.
- Evin içinde sigara içiyor.
- TA: 130/80 mmHg

### PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME:

- Kullandığı ilaçlar: Yok.
- Mood: Normal.
  - Beck Anksiyete Ölçek Skoru: 3
  - Beck Depresyon Test Skoru: 5
- Uyku: Normal.
  - Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi: 3
- Fagerström Nikotin Bağımlılık Test Skoru: 10 (yüksek düzeyde bağımlı)
- İştah: Azalmış

### LABORATUAR VE GÖRÜNTÜLEME:

- ESH: normal
- Üre: 26 mg/dl, Kreatinin: 0.77 mg/dl
- ALT: 13 U/L, AST: 15 U/L
- Hemogram: Normal.
- EKG: normal sinüs ritmi, iskemi bulgusu yok
- Ekspiryum havasında CO: 15 ppm
- SFT: Normal. Obstrüktif patern saptanmadı
- PA Akciğer Grafisi: Normal sınırlarda

### NASIL BİR YOL İZLEYELİM?

- Hastaya ilaç tedavisi olarak ne önerirsiniz?
- Tedavinin başlangıç dozu ne olmalı?
- Ne zaman kontrole çağıralım?

# SÖZEL BİLDİRİLER

## Sigara Bırakmada Farmakolojik Tedavi Seçenekleri:

- Nikotin Replasman Tedavileri
  - Nikotin Bantları (Nicorette®, Nicotinell®)
  - Nikotin Sakızı (Nicorette®, Nicotinell®)
- Bupropion (Wellbutrin®, Zyban®)
- Vareniklin (Champix®)

## Nikotin Replasman Tedavisi

- NRT'nin mantığı; nikotin eksikliğine bağlı olarak gelişen yoksunluk semptomlarının ortadan kaldırılarak kişinin başka yönlere kanalize edilmesini ve sigarayı daha az sıkıntı ile bırakmasını sağlamaktır.
- İkinci aşamada ise nikotin dozu yavaş yavaş azaltılarak, kişi nikotin bağımlılığından tümüyle kurtarılmaya çalışılır.

## NRT Kontrendikasyonlar

- Gerçek kontrendikasyon yok!!
- Asıl tehlike NRT ile birlikte sigara içmenin sürdürülmesi (?!!).
- Ancak aşağıdaki durumlarda önerilmemeli.
  - Gebeler ve süt emziren kadınlar
  - Akut ya da son 1 ay içinde geçirilmiş MI, unstable angina, ve ciddi aritmiler

## OLGU 1:

- Vareniklin başlandı.(Başlangıç paketi) 3 GÜN 1x0.5 mg
- İlacın ve sigara bırakmanın olası etkileri açısından hasta bilgilendirildi. Nikotin krizine girerse yapacağı eylemler anlatıldı. Sigaranın zararları ve sigarayı bırakmakla kazanacağı yararlar detaylı olarak anlatıldı.
- Sigara bırakma günü belirlendi.
- 15 gün sonra kontrole çağrıldı.
- Hasta bir ay sonra kontrole geldi. İş yoğunluğundan dolayı gelemediğini ifade etti.

## VARENİKLİN

- $\alpha$ 4B2 nikotinik reseptörlerin parsiyal agonistidir. Vareniklin, beyinde nikotinik reseptörler üzerinden dopamin salınımını etkileyerek parsiyal agonist etki gösterir (Nikotine göre %40-60 daha az dopamin salınımına yol açar.)

Kullanım Dozu: Tedaviye sigara bırakma gününden 1 hafta önce başlanmalı.

Gün	Doz
1-3	1 x 0,5 mg
4-7	2 x 0,5 mg
8 ve sonrası	2 x 1,0 mg

## Yan Etkiler:

- Bulantı (En sık >%30)
- Uykusuzluk
- Anormal rüyalar
- Konstipasyon
- Karın ağrısı
- Dispepsi
- Baş ağrısı
- Kusma
- Ağız kuruluğu

# SÖZEL BİLDİRİLER

## Özel Uyarılar-1 (Nöropsikiyatrik Yan Etkiler)

- Vareniklin kullanan olgularda depresyon, intihar düşüncesi, intihara teşebbüs ve intiharı da içeren ciddi nöropsikiyatrik yan etkiler bildirilmiştir (FDA, Şubat-2008).
- Depresif değişiklikler nikotin yoksunluğuna bağlı olarak da gelişebilmektedir.
- Ancak yukarıdaki yan etkilerin bir kısmı vareniklin kullanımı sırasında sigara içmeyi sürdüren olgularda da görülmüştür.

## FDA ÖNERİLERİ:

1. Tedavi öncesi her hastada psikiyatrik hastalık anamnezi alınmalı
2. İlaç reçetelendirildikten sonra her hasta mood ve davranış değişiklikleri açısından yakından izlenmeli

## Özel Uyarılar-2 (Kardiyovasküler Yan Etkiler)

Yapılan bir metanalizde vareniklin kullanan kardiyovasküler hastalığı olanlarda KV yan etki riskinin arttığı, ancak mortalitenin artmadığı ileri sürülmüştür.

Ancak daha sonra vareniklin ile yapılan 2 meta-analizde varenikline bağlı KV risk artışı saptanmamıştır.

## Kontrol 1

- Hasta yeniden değerlendirildi. Hasta kararlaştırılan günden beri , hergün 1 adet içtiğini ifade etti.
- CO: 2 ppm (içmiyor/pasif içici düzeyi, geliş CO: 15 ppm)
- Hastanın sigara içme isteği devam ediyor.
- İlacın bir miktar bulantı, kusma ve uykusuzluk yaptığını ifade ediyor.

EAGLES'ta bulantı, uykusuzluk, anormal rüyalar, baş ağrısı en yaygın advers olaylar bildirilmiştir. ( *Anthenelli M et al, Lancet 2016 Apr 22. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0* )

## NASIL BİR YOL İZLEYELİM?

- İlaç değişikliğine gerek var mıdır?
- İlaç dozunda olmalıdır? değişiklik yapılmalı mıdır?
- Kontrol zamanı ne?

## Karar:

- Hastaya bunların beklenen etkiler olduğu anlatıldı.
- Varenikline devam kararı alındı. Normal idame dozu olan 2x1 mg ile devam kararı alındı.
- Yeniden bırakma günü belirlendi.
- Hasta 15 gün sonra kontrole çağırıldı.

## Kontrol 2:

- Bıraktıktan 2 hafta sonra tekrar görüldü.
- Bulantı şikayetleri azaldı.
- Vareniklin devam paketi yazıldı.
- 10 gündür hiç sigara içmediğini ifade etti.
- 1 ay sonra kontrole çağırıldı.

## Kontrol 3

- Hasta 40 gündür sigara içmediğini ve çok mutlu olduğunu ifade etti.
- Hasta tebrik edilip devamı için yüreklendirildi.
- Vareniklin 3. kutu verildi.
- Bakanlık tarafından sağlanan 3 kutu ilaç alma hakkını doldurdu.
- 1 AY SONRA KONTROLE ÇAĞIRILDI.

# SÖZEL BİLDİRİLER

## **Sonraki Kontroller.**

- Hasta kontrole geldi.2.5 aydır sigara içmediğini ifade etti
- Hasta 2,4,6 aylık aralıklarla telefonla arandı. İçmediğini ifade etti.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 21

## DOKTORLARIN HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS AŞISI İLE İLGİLİ DÜŞÜNCELERİ: KALİTATİF ÇALIŞMA

HİLAL AKSOY<sup>1</sup>, PINAR DÖNER GÜNER<sup>2</sup>

1. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

2. HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**Amaç:** Human Papilloma Virüsü (HPV), dünyada cinsel yolla bulaşan ve genitoüriner sistem bozukluklarına neden olan en yaygın virüslerden biridir. Çalışmada amacımız Türkiye'deki doktorların HPV aşısı hakkındaki görüşlerini öğrenmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırma nitel olarak tasarlanmıştır. Türkiye'de görev yapan pratisyen hekimler, aile hekimliği, kadın hastalıkları ve doğum, üroloji, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarından oluşan 14 kişi ile gerçekleştirildi. Araştırma katılımcıları ile yarı yapılandırılmış sorular kullanılarak görüşmeler yapıldı. Literatürdeki benzer çalışmalar temel alınarak ön görüşme soruları hazırlandı. Verileri toplamak için "Kartopu toplama" yöntemi kullanıldı. COVID-19 salgını nedeniyle telefonda görüşmeler yapıldı. Analizde tematik çerçeve analizi kullanıldı.

**Bulgular:** Hekimlerin yaş ve cinsiyetlerine göre görüşlerinde kayda değer bir farklılık gözlenmedi. Analiz üç ana temayı ortaya çıkardı: HPV aşısı hakkında önyargı ve bilgisizlik; HPV aşısı hakkında yetersiz bilgilendirilmiş hasta; HPV aşısının ulusal aşı takvimine dahil edilmesi ihtiyacı

**Sonuç:** HPV aşısı şu anda tamamen talep üzerine verilen ücretli bir aşıdır ve aşılamanın önündeki en büyük engel aşı hakkında bilgi eksikliği ve aşının maliyetidir. Ancak "Ulusal Aşı Takvimi"ne dahil edilmesi gerekli görülen bir aşıdır.

### Görüşme Soruları

- HPV aşısı hakkında ne düşünüyorsunuz?
- Aşığı hastalarınıza tavsiye ediyor musunuz?
- Aşığı önerdiğinizde hastalarınızdan ne gibi geri bildirimler alıyorsunuz?
- Hastalarınıza rahim ağzı kanseri taraması önerir misiniz?
- Siz, eşiniz veya çocuklarınız HPV aşısı oldu mu? yaptırmayı düşünüyor musunuz?
- HPV aşısının aşı takvimindeki yeri ne olmalıdır?

### Çalışmada Öne Çıkanlar

- HPV a\_1s1na kar\_1 tutumlar ülkeler aras1nda farklılık göstermektedir.
- HPV a\_1s1 ile dier a\_1lar aras1nda önyarg1 ve bilgisizlik benzerdir.
- Hem sal1k çal1\_anlar1 hem de halk HPV a\_1s1 konusunda bilgilendirilmelidir.
- Türkiye'de Ulusal A\_1 Takvimine Hpv aşısı dahil edilmelidir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 23

## JOUBERT SENDROMUNA YOL AÇAN TCTN3 GENİNE AİT YENİ MUTASYON: OLGU SUNUMU

MAHMUT ASLAN

MERSİN ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**Amaç:** Joubert Sendromu (JS) serebellar vermisin kısmi ya da tam yokluğu ile karakterize, otozomal resesif geçişli nadir görülen bir hastalıktır. Hastalığın klinik bulguları oldukça heterojendir. Hastalığın kliniğinde ataksi, hipotoni, anormal göz hareketleri, nistagmus, anormal solunum düzeni, serebellum ve beyin sapının nöropatolojik anomalileri ile birlikte mental motor gelişimsel geriliği olur. Radyolojik olarak aksiyel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tipik "molar diş" görünümü izlenir. Bu çalışmada süt çocuğu döneminde başlayan nöromotor gelişim geriliği ve kraniyal MRG'de molar diş görünümü ile başvuran JS tablosuyla ilişkilendirilen TCTN3 geninde yeni mutasyon bildirilmiştir.

**Olgu:** 15 aylık erkek hasta üç aylıkken hipotoni, çevreye tepki vermeme ve huzursuzluk şikayeti ile çocuk nöroloji polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde kırk yaşındaki annenin 7G/3Y miad, 3000 gr ağırlığında C/S olarak doğduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde bilinç açık, obje takibi yok, göz hareketleri serbest, sesli uyarana cevap var, derin tendon refleksleri canlı, patolojik refleksler yok, traksiyonda baş kontrolü yoktu. Kraniyal MRG tetkikinde; serebellar vermis hipoplazisi mevcuttu. T1 ağırlıklı sagittal kesitlerde, orta beyin ile serebellum arasında horizontal uzanan superior serebellar pedünküller belirgin olup, T2 ağırlıklı aksiyal kesitte, mezensefalik bileşkenin uzaması, incilmesi ve molar diş görünümü mevcuttu. Hastada bakılan JS'da en sık izlenen INPP5E mutasyonu saptanmadı. Hastadan gönderilen JS'na yönelik tüm ekzom dizileme testinde TCTN3 geninde homozigot p.(Thr550Profs\*55) varyant mutasyonu izlendi. Bu mutasyon anne ve babada da heterozigot olarak tespit edildi.

**Sonuç:** JS jeneralize hipotonisi olan ve kraniyal MRG'de molar diş görünümü olan hastalarda akılda tutulmalıdır. En sık görülen mutasyonlar izlenmese bile JS'na yönelik tüm ekzom dizileme testinde varyant mutasyonlar tespit edilebilir.

## S 24

### CARDIAC ARREST DUE TO BUTANE GAS INHALATION: A CASE REPORT

BENGÜ ÖZÜTÜRK, AYFER KAYA GÖK, HÜSEYİN GÖKÇENOĞLU,  
ÜLKÜ AYGEN TÜRKMEN

ANAESTHESIOLOGY AND REANIMATION DEPARTMENT, UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES,  
GAZIOSMANPASA TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL, ISTANBUL, TURKEY

**Introduction:** Volatile substance dependency and butane-lighter gas inhalation are important health problems nowadays. When inhaled for recreational purposes, it leads to acute cardiac events such as acute myocardial infarction (MI), ventricular fibrillation (VF) or sudden death due to cardio-pulmonary collapse. Resuscitation is rarely successful.

**Case Report:** A 14-year-old male was found collapsed in the street with a canister of butane. First cardiopulmonary resuscitation (CPR) was provided by paramedics. He was admitted to the ER with VF rhythm. CPR continued for 40 minutes and defibrillated 5 times with DC shock. Patient was transferred to the intensive care unit with a sinus rhythm. Vital signs and blood results are showed below (Table-1). Cranial CT scan showed no abnormality. Thorax CT scan showed ground glass appearance at the basal regions of bilateral lungs (Figure-1). Haemorrhagic fluid was aspirated from the endotracheal tube. Electrocardiography (ECG) showed tachyarrhythmia and ST segment elevation (Figure-2). 10 hours later, suddenly VF occurred again, every effort of treatment and resuscitation were vain and resulted in death.

**Discussion:** Sudden death after inhalation of volatile substances caused by central respiratory depression- hypoxia or vagal stimulation - asystole. Butane has a high dissolution rate in blood. It can transform from liquid to gaseous phase and passes through the alveoli by passive diffusion. It evaporates and takes the place of oxygen, thus leading to hypoxia and lung toxicity. The systemic absorption of butane may lead to atrial fibrillation, ventricular tachycardia, VF and MI. Tachyarrhythmias and coronary vasospasm occur due to sensitization of the myocardium to the effects of catecholamines. In our case, arterial blood gas (ABG) results showed respiratory acidosis and hypoxemia. ST elevation on ECG, and elevated CK-MB and Troponin-I levels were observed.

Inhalation of butane in adolescent age group has increased nowadays. Our case exemplifies the presentation and the severity of the butane inhalation.

**Table 1**

ARTERIAL BLOOD GAS	PH: 7.23 PO <sub>2</sub> : 55.3 mm Hg. PCO <sub>2</sub> : 48.9 mm Hg. LACT: 2.0 mmol /L SAO <sub>2</sub> : 81.2%
BIOCHEMICAL TESTS	TROPONIN-I: 26501(< 19.8) CK-MB: 304 (0.6-6.3) SGOT: 578 (0-50) SGPT: 389 (0-50)
VITAL SIGNS	BP: 90/55 mm Hg HR: 130 BPM SPO <sub>2</sub> : 85%

# SÖZEL BİLDİRİLER

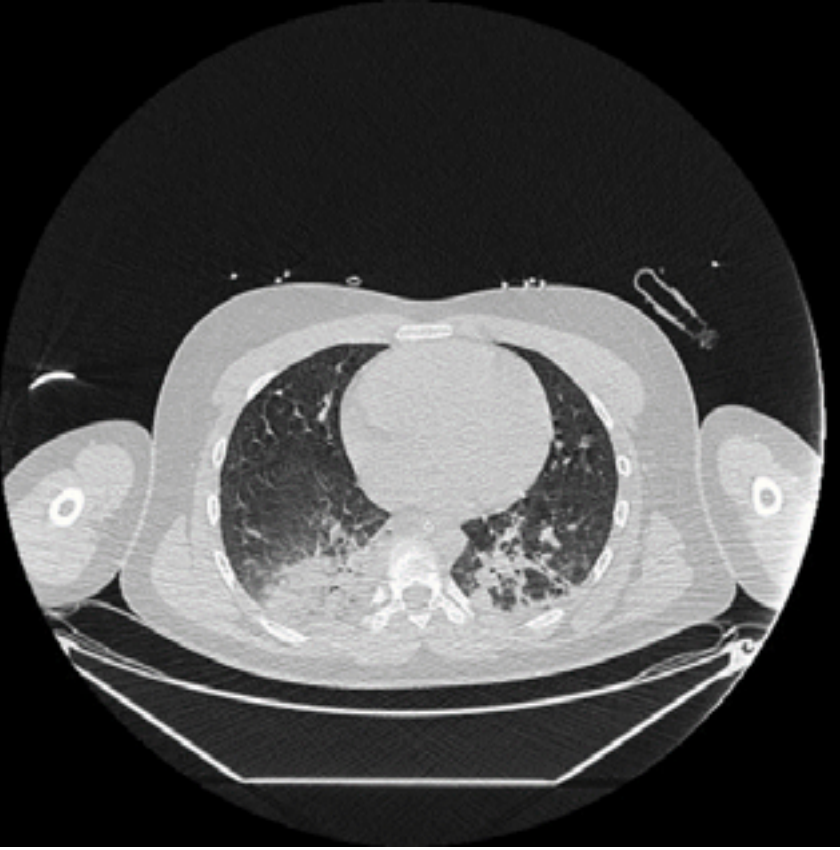


Figure 1

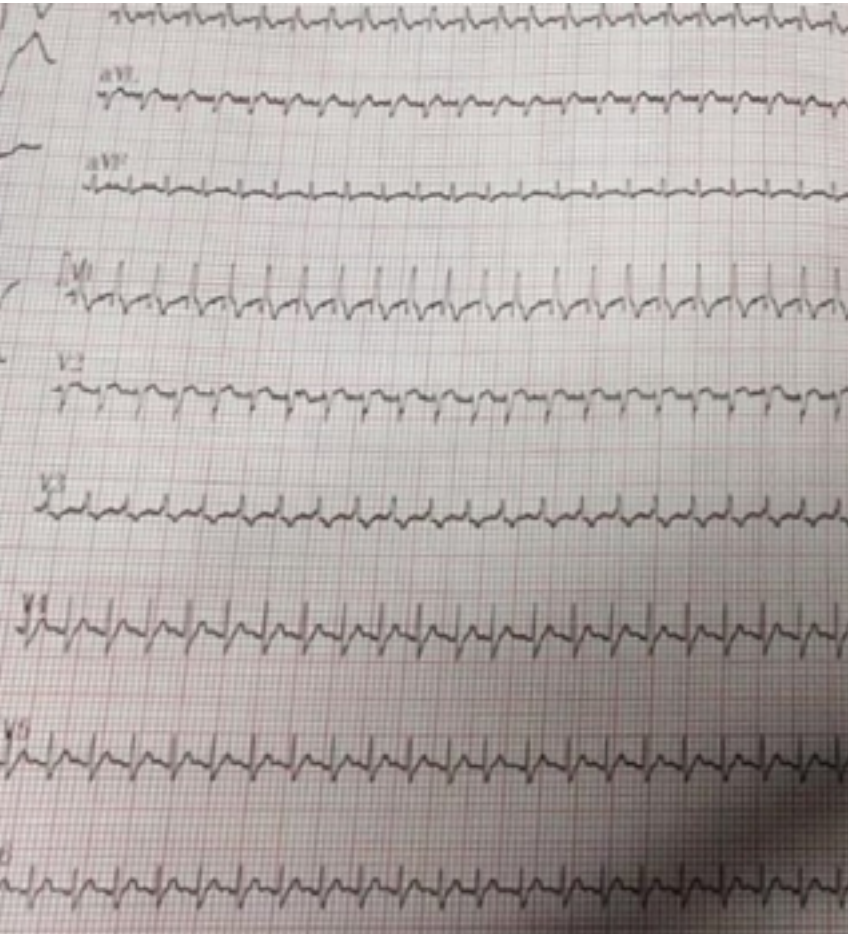


Figure 2



### PALYATİF BAKIM ÜNİTEMİZDE TAKİP EDİLEN HASTALARIN GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

TESLİME AYAZ, KAMİL KONUR, HATİCE BEYAZAL POLAT,  
BİLGE ŞAH KILIÇTAŞ, KÜRŞAT DIŞLI

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI AD, RİZE

**Giriş:** Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre palyatif bakım; kapsamlı bir değerlendirme ve tedaviyle hastalar tarafından yaşanan fiziksel, psikososyal ve manevi semptomların giderilmesini, aynı zamanda ailenin, arkadaşların, bakım verenlerindeki desteklenmesini ve acılarının hafifletilmesini amaçlar<sup>1</sup>.

Dünyada pek çok ülkede 1990 lı yılların başında palyatif bakım üniteleri açılmıştır.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının gerekli çalışmaları sonucunda 2013-2018 yılları arasında hemen her ilde palyatif bakım üniteleri hizmete açılmıştır.<sup>2</sup>

Hastanemizde 2015 yılında sonunda İç Hastalıkları kliniği sorumluluğunda 6 yataklı palyatif bakım ünitesi hizmet vermeye başlamıştır.

Günümüzde gelişmiş ülkelerde en fazla ölüm nedenleri arasında kalp hastalığı, kanser ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları gibi palyatif bakım gereksinimi olan kronik hastalıklar yer almaktadır.<sup>1</sup>

Çalışmamızda Hastanemiz palyatif bakım ünitesinde yatırılarak tedavi edilen hastaların incelenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal Metod:** Hastanemiz Palyatif bakım (PB) ünitesinde 2016-2020 yılları arasında yatırılarak tedavi edilen 300 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların demografik özellikleri, PB ünitesine yatış gerektiren primer hastalıkları, ek hastalıkları, onkolojik hastaların daha önce aldığı tedaviler, analjezik kullanımları, kültür sonuçları, antibiyotik kullanımı, beslenme yöntemleri, bası yarası varlığı, transfüzyon gereksinimleri, hastanede yatış süreleri ve akıbetleri kaydedildi. Elde edilen veriler uygun istatistik yöntemleri kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya %63,3 ü erkek, %36,7 si kadın toplam 300 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 68.81±14,01 (mi:18,max:98) idi.

Hastaların % 80 'inin primer tanısı malignite idi. Bu hastaların da %90,4'ünde en az bir uzak organ metastazı vardı.

Malignite hastalarının %36,48 i daha önce maligniteye yönelik cerrahi müdahale geçirmiş, %60 daha önce kemo-terapi, %30'u radyoterapi almış hastalardı.

Non-malign primer tanılı hastaların %15,4'ünü yoğun bakım ünitelerinden taburcu edilmiş hastalar oluşturuyordu.

Tüm hastaların ek hastalıkları değerlendirildiğinde %48'3 ünde en az bir ek hastalık vardı. (ek Hastalıklar Tablo 1 de gösterilmiştir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

Ek hastalık	Oran(%)
Kardiyovasküler sistem hastalığı	28,5
Hematolojik hastalıklar	24,8
Endokrin hastalıklar	18,9
Santral sinir sistemi hastalıkları	15,2
Solunum sistemi hastalıkları	13,6
Nefrolojik hastalıklar	4,3
Ürolojik hastalıklar	3,3

Hastaların %75,7 si en az bir defa çeşitli kliniklerle konsülte edilmişti.

Hastaların PB ünitesindeki tedavilerine bakıldığında, %55,3'ünde yapılan kültürlerde üreme olmuş tüm hastaların %65'inde ortalama 18±14 gün antibiyotik kullanıldığı görüldü.

Hastaların % 31,7'si düzenli psikiyatrik ilaç kullanıyordu. PB ünitesindeki psikiyatrik ilaç kullanımları değerlendirildiğinde %89'u anksiyete,uyku bozukluğu ve delirium nedeniyle çeşitli psikiyatrik ilaçlar kullanıldığı görüldü.

Hastaların analjezik kullanımları değerlendirildiğinde, %44,4' ü bir çeşit analjezik, %27,1 si ikili %18,5 ü üçlü analjezik almışlardı. Parasetamol kullanımı %54,NSAİD kullanımı %17, narkotik analjezik kullanımı %48 idi.

Hastaların %57'sinde en az 1 ünite çeşitli kan ürünleri transfüzyonu yapılmıştı.

Hastaların beslenme yöntemleri incelendiğinde , %18,7 si oral, %54,7' si parenteral, %26,7 si enteral yolla beslendiği görüldü.

Hastaların %20'sinde çeşitli derecelerde bası yarası mevcuttu.

Hastaların akıbeti değerlendirildiğinde %73,3'ünün exitus olduğu görüldü.

**Sonuç:** Hastanemiz palyatif bakım ünitesi 2016 yılında faaliyete geçmiş 6 yataklı olup özellikle onkolojik vakalara hizmet vermektedir. Hastaların yatış süresinin uzun olması ve yatak sayısının az olması nedeniyle 4 yılda ancak 300 hastaya hizmet verilmiştir.

Yaşam süresinin uzaması, kronik hastalıkların ve onkolojik hastalıkların prevalansının her geçen gün artması nedeniyle hastanelerde daha çok yatak sayılı palyatif bakım üniteleri olması gerektiğini vurgulamak isteriz.

## 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. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2013-2018 Ulusal Konser Kontrol Planı.

### İNAKTİF COVID 19 AŞILI BİREYLERDE GELİŞEN COVID 19 İNFEKSİYONUNA BİR BAKIŞ

HATİCE BEYAZAL POLAT, KAMİL KONUR, TESLİME AYAZ

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI AD

**Giriş ve Amaç:** Coronavirüs pandemisi yaklaşık yirmi aydır tüm dünyayı etkisi altına almış bulunmaktadır. Koronavirüs gibi bulaşıcı hastalıklardan korunmak ve yayılmasını önlemek için maske, mesafe ve hijyen kurallarının yanında aşılama son derece önemlidir.

Covid infeksiyonu için mevcut aşılamanın koruyuculuğu aşı türüne göre değişmektedir.

Bu çalışmanın amacı 2 doz inaktif covid aşıli bireylerde gelişen covid infeksiyonunun seyrini değerlendirmektir.

**Materyal-Metod:** 01/04/2021-31/05/2021 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi İç Hastalıkları Covid Servisi'ne yatırılmış, öncesinde inaktif Covid aşısı olduğu bilinen 43 hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik verileri, geliş şikayetleri, geliş laboratuvar değerleri, toraks CT2leri, aldıkları tedaviler, yatış süreleri ve mortalite oranları gözden geçirilmiştir.

**Bulgular:** Bu hastaların 18'i kadın, 25'i erkek olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama yaşı  $75,42 \pm 11,49$  (min:49,max:93) idi. Hastalık gelişimi 2. doz aşından ortalama  $36,93 \pm 25,87$  (min:20,max:105) gün sonra hastalık görüldü.

Hastaların komorbidite indeksi ortalaması:  $4,91 \pm 1,5$  idi.

Hastaların akciğer tutulumları değerlendirildiğinde % 9,3ünde akciğer tutulumu yoktu. %14'ünde  $>75$  tutulum vardı. Hastaların ortalama hastanede yatış süresi  $11,98 \pm 7,07$  gün olup, %97,7 si şifa ile taburcu edilmiş, %2,3'ü (bir hasta) exitus olmuştu.

Hastaların %9,3 ünün yoğun bakım ihtiyacı, yoğun bakımda takip edilen bir hastanın da entübasyon gereksinimi olmuştu.

Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, ile akciğer tutulum verileri karşılaştırıldığında hiçbirinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı görülmedi. Komorbidite indeksleri ile ac tutulumları, tedavi ihtiyaçları, yoğun bakım gereksinimleri karşılaştırıldığında da anlamlı ilişki görülmedi.(p:0.490) bu parametrelerin aşı sonrası hastalık gelişim süresi ile de ilişkisi görülmedi(p:0.590).

**Tartışma-Sonuç:** Covid 19 infeksiyonu özellikle yaşlı ve komorbiditesi olan hastaları daha ağır seyretmekte. Covid 19 aşılı insanların hastalığa yakalanma ihtimalleri devam etmekte. Aşı sonrası bağışık yanıtın yeterince gelişmesi, bağışık yanıt gelişse de mutasyonlar bunun başlıca nedenleri. Bu yüzden aşıli da olursa pandemiyi getirdiği genel kurallara uyulması gerekiyor. Aşı hem hastalığın yayılmasında, hastalığın ağır geçmesinde ve ölümü engellemede etkilidir. İnaktif Covid 19 aşıli kişilerde Covid 19 hastalığı seyri ve mortalite oranları her yaş, her iki cins ve komorbidite durumlarından bağımsız olarak düşük seyretmektedir. Aşılama, yeni vaka artışlarına engel olamasa da hastaneye yatışları ve ölümleri çok büyük oranda azaltıyor.

Bu çalışmanın eksiklikleri, antikör seviyelerine bakılamamış olmak, hasta sayısının az olması ve de karşılaştırılacak aşısız grubun olmaması olarak ifade edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Covid 19 infeksiyonu, İnaktif Aşılar, Kronik hastalıklar

# SÖZEL BİLDİRİLER

S-27

## YATAN HASTALARDA NÜTRİSYONEL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

SELÇUK BARDAK, HATİCE BEYAZAL POLAT, TESLİME AYAZ

RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI AD

**Giriş ve Amaç:** Malnütrisyon yatan hastalarda sık saptanan bir durumdur. Bu çalışmada Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesinde yatan hastalarda nutrisyon durumunun değerlendirilmesi ve hekimlerin bu konudaki farkındalıklarının saptanması amaçlanmıştır.

**Materyal- Metod:** Bu çalışmada Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde farklı servislerde yatan erişkin hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya 18 yaş üzerinde bulunan ve farklı servislerde yatan 480 hasta dahil edilmiştir. Hastalar yatışında ve yatışının 7. gününde olmak üzere iki kez değerlendirilmiştir. Hastaların nütrisyon durumlarının belirlenmesi için hastalarda NRS 2002 tarama testi ile boy, kilo ve vücut kitle indeksi ölçümleri yapılmıştır. Ayrıca hastalarda kronik hastalık varlığı ve biyokimyasal parametrelerle ilgili verilerde toplanmıştır. Elde edilen veriler Statistical Packag fortheSocialSciences (SPSS 25.5) yardımıyla analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların %42'si kadın, %58'i erkektir. Katılımcıların cinsiyete göre malnütrisyon varlığı kıyaslamasında istatistiksel anlamda herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Hastaların ilk NRS 2002 ölçümlerine göre bütün hastaların %78,1'inde malnütrisyon varlığı bulunmazken hastaların %21,9'unda ise malnütrisyon varlığı saptanmıştır. Malnütrisyon saptanan 105 hastanın 100 kişisi 65 yaş üstü olarak bulunmuştur. İkinci NRS 2002 ölçümlerine göre 65 yaş üstü hastaların %31,2'sinde malnütrisyon bulunmuştur. 65 yaş altı diğer hastaların ise %3,1'inde malnütrisyon bulunmuştur. Elde edilen bulgulara göre malnütrisyon varlığının yaşa bağlı olarak arttığı görülmüştür.

**Tablo 1. Hastaların NRS 2002 ölçümleri**

	Malnütrisyon	Yaş		Total	p
		65 yaş üstü	65 yaş altı		
NRS 2002 ilk ölçüm	Var	100(35,1)	5(2,6)	105(21,9)	0,000
	Yok	185(64,9)	190(97,4)	375(78,1)	
	Toplam	285(100)	195(100)	480(100)	
NRS 2002 ikinci ölçüm	Var	89(31,2)	6(3,1)	95(19,8)	0,000
	Yok	66(23,2)	88(45,1)	154(32,1)	
	Ölçülmemiş	130(45,6)	101(51,8)	231(48,1)	
	Toplam	285(100)	195(100)	480(100)	

NRS:Nutrisyonel Risk Skorlaması

**Sonuç:** Kronik hastalık varlığı ve yaş arttıkça malnütrisyon oranı da artmış olarak tespit edilmiştir. NRS 2002 ilk ve ikinci ölçüm kronik hastalık varlığı ve ileri yaşla malnütrisyon arasında istatistiksel anlamda ilişki saptanmıştır. İlk değerlendirmede malnütrisyon saptanan hastaların büyük bir çoğunluğuna beslenme desteği yapılmadığı, hekimlerin malnütrisyonu fark etme ve tedavi etme oranlarının yeterli olmadığı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik Hastalık, Malnütrisyon, Nütrisyon, Yaş

S 28

## COVID-19 ARDS HASTALARINDA TAMAMLAYICI TEDAVİ OLARAK OZONTERAPİ

AYFER KAYA GÖK, Ü. AYGEN TÜRKMEN, OSMAN ÇELİK

SBÜ GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ANESTEZİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

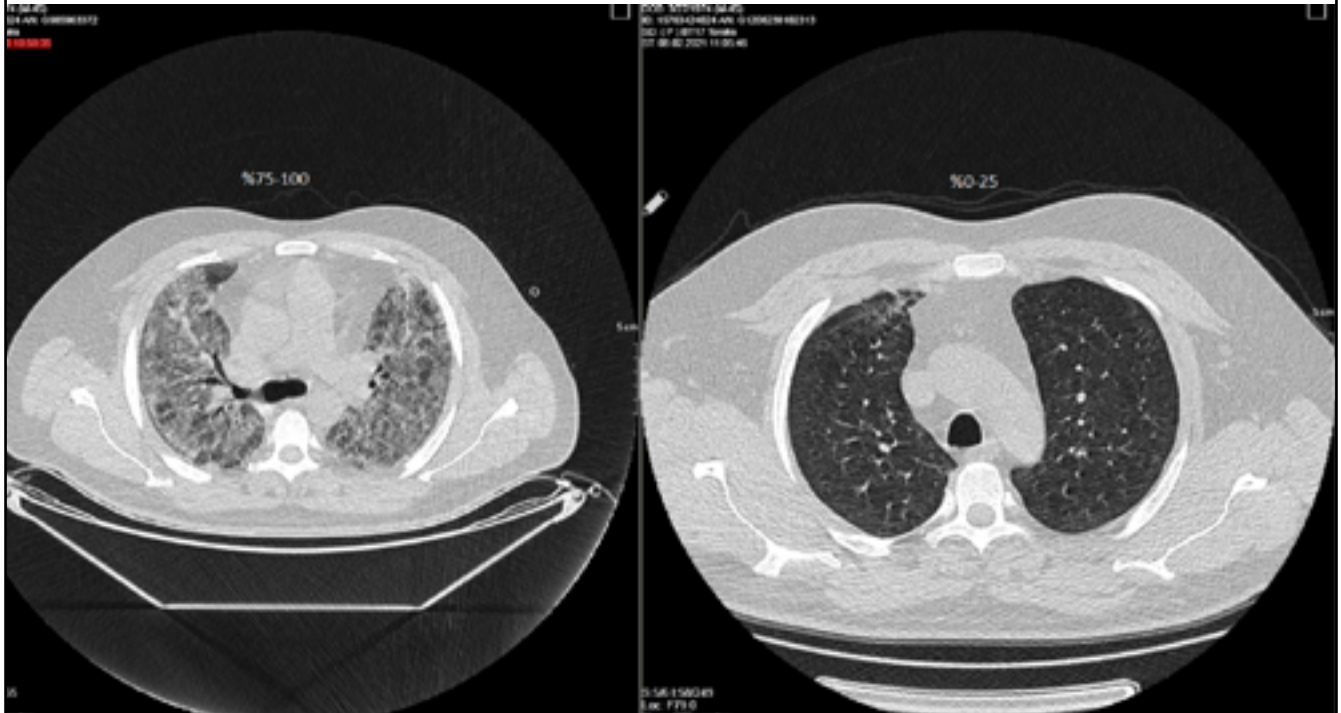
**Giriş:** Ozon terapi (OT), farklı etki mekanizmalarına sahip olması nedeni ile çeşitli disiplinlerde uygulanabilmektedir. Literatürde yan etkisi olmayan, düşük maliyetli OTnin, Covid-19 enfeksiyonunda da tamamlayıcı tedavi olarak kullanılması önerilmektedir. (1-2-3) .

2020'ye damgasını vuran SARS-CoV-2 'nin hayatı tehdit eden kliniği, akciğer tutulumuna bağlı akut solunum yetersizliği tablosudur. İyileşip yoğun bakımdan çıkabilen hastaların da 1/3'ünde fibrotik değişiklikler ve kronik akciğer fonksiyon bozukluklarına bağlı yaşam kalitesinin düştüğü görülmektedir <sup>(4)</sup>.

Pandemi süresince takip ettiğimiz tüm yoğun bakım endikasyonu olan hastalarda adjuvan tedavi olarak OT kullanıldı. Bu Olgu serisinde ciddi akciğer tutulumu olup, akciğerdeki değişikliklere bağlı oksijen bağımlı olarak yoğun bakımdan çıkararak post-covid kliniğimizde takip ettiğimiz 6 vakalılık olgu serimizin BT ve kliniklerinin OT uygulaması ile hızla düzelmesinin sunulması amaçlanmıştır.

**Olgu Serisi:** Hastalarımızın yoğun bakım ve post-covid servis yatışlarında OT uygulaması adjuvan olarak yapıldı. Taburculuk sonrasında haftada 2 defa GETAT polikliniğimizde OT alan hastalarımızın yoğun bakım yatış esnasındaki toraks BT görüntüleri ve yaklaşık 1-12 ay arasında düşük doz çekilen kontrol BT görüntüleri karşılaştırıldı.

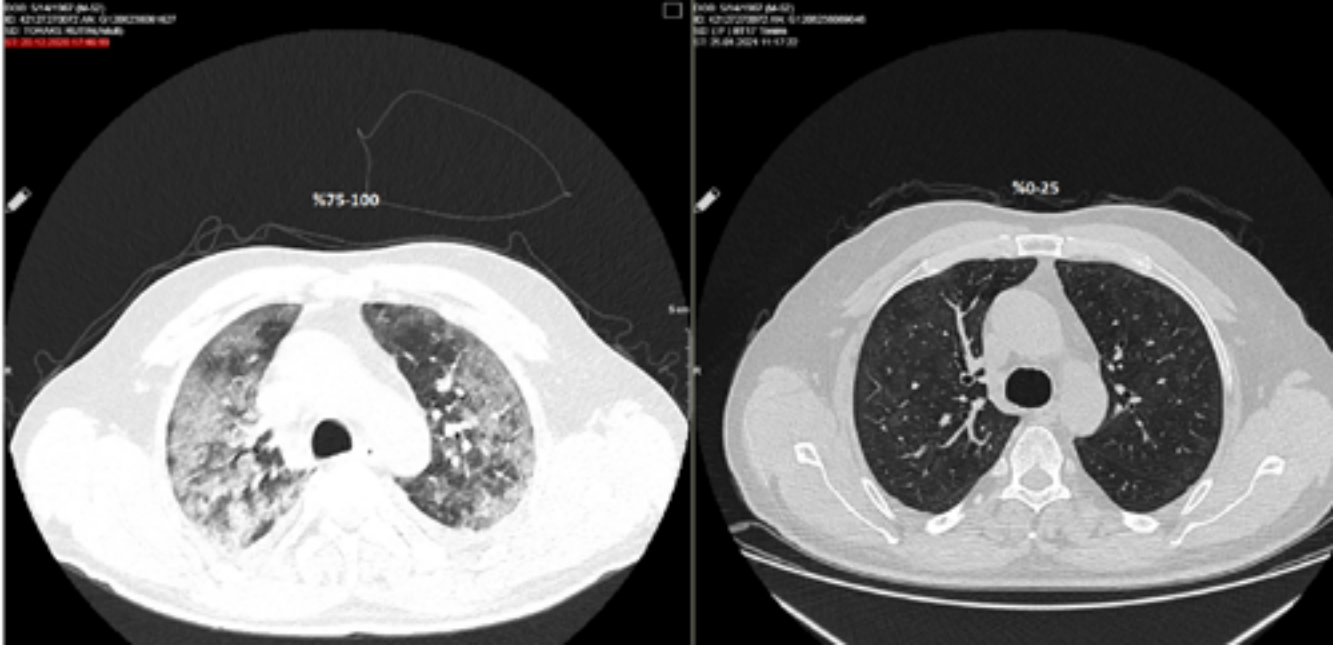
**Olgu 1:** 45 yaşındaki erkek hasta, Covid-19 pnömonisi tanısı ile 10 gün servis yatışı ardından 12 gün yoğun bakım yatışı mevcuttu. Toraks BT'de %75-100 tutulumu olan hasta post-covid servise alındığında hipoksi nedeni ile oksijen desteği gerekiyordu. Hastaya 23 gün boyunca OT uygulandıktan sonra evine oksijen desteği olmadan taburcu edildi. Aralıklı tedavisi devam eden hastanın 9 ay sonraki BT tutulumun %0-25 oranına indiği gözlemlendi (Resim 1).



Resim 1: Olgu 1'in toraks BT görüntüleri

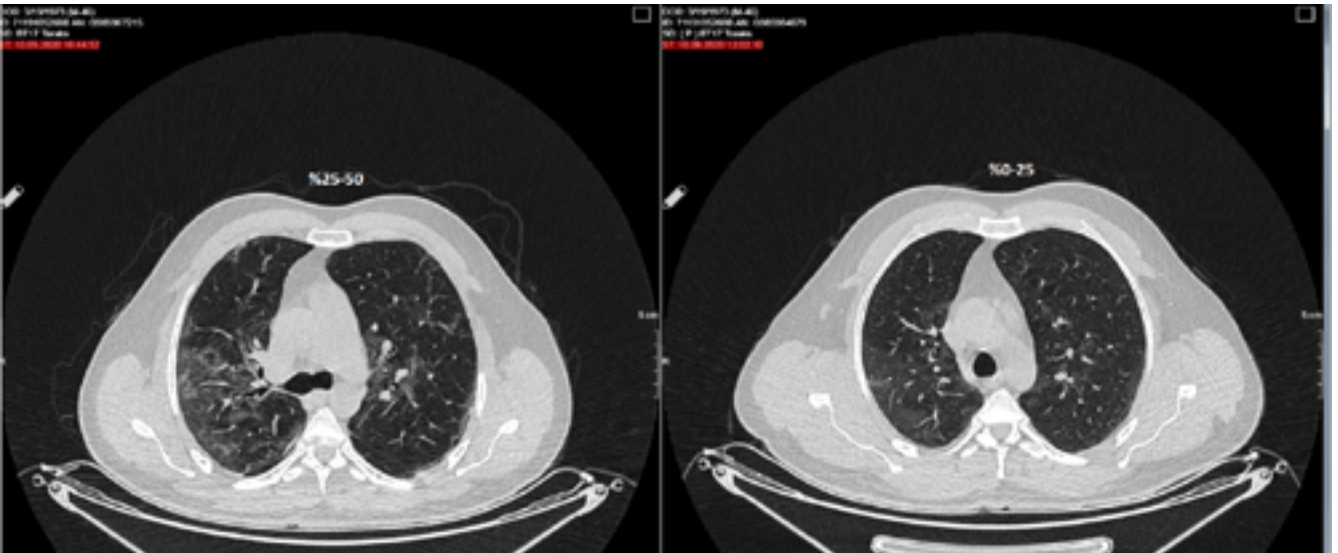
# SÖZEL BİLDİRİLER

**Olgu 2:** 52 yaşındaki erkek hasta, Covid-19 pnömoni tanısı ve ciddi solunum sıkıntısı ile acilden direkt yoğun bakım yatışı mevcuttu, Toraks BT'de %75-100 tutulumu olan hasta 5 gün yoğun bakım yatışı ardından post-covid servise alındığında oksijen desteği gerekiyordu. 5 gün boyunca OT uygulandıktan sonra oksijen desteği olmadan taburcu edildi. Aralıklı tedavisi devam eden hastanın 1 ay sonraki BT tutulumun %0-25 oranına indiği gözlemlendi (Resim 2).



Resim 2: Olgu 2'nin toraks BT görüntüleri

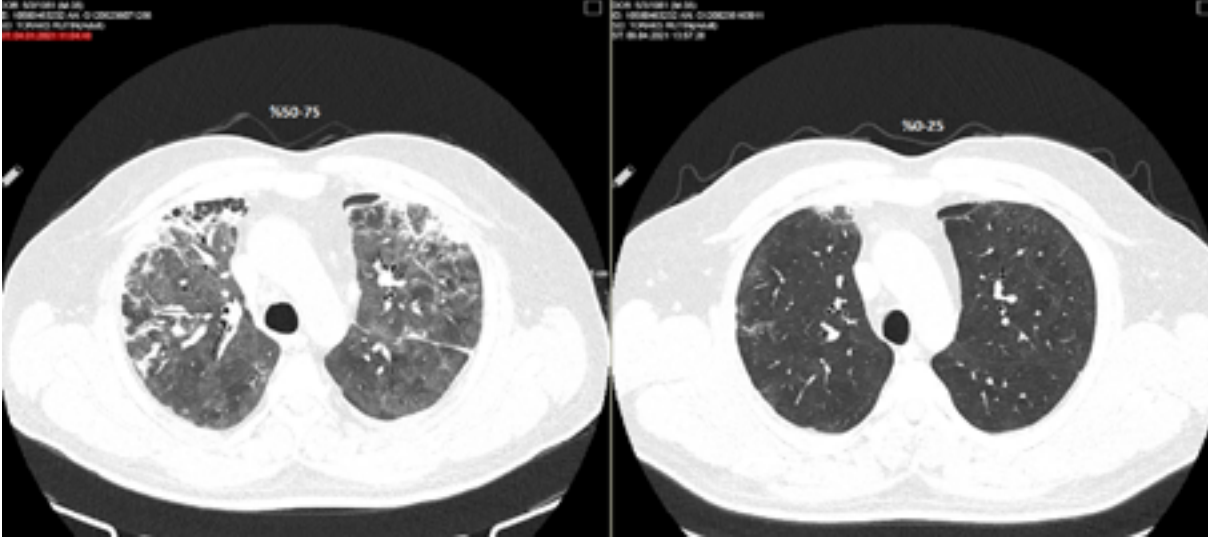
**Olgu 3:** 46 yaşındaki erkek hasta, Covid-19 pnömonisi tanısı ile 7 gün servis yatışı ardından 7 gün yoğun bakım yatışı mevcuttu. Toraks BT'de %25-50 tutulumu olan hasta post-covid servise alındığında hipoksi nedeni ile oksijen desteği gerekiyordu. Hastaya 6 gün boyunca OT uygulandıktan sonra evine oksijen desteği olmadan taburcu edildi. Aralıklı tedavisi devam eden hastanın 1 ay sonraki BT tutulumun %0-25 oranına indiği gözlemlendi (Resim 3).



Resim 3: Olgu 3'ün toraks BT görüntüleri

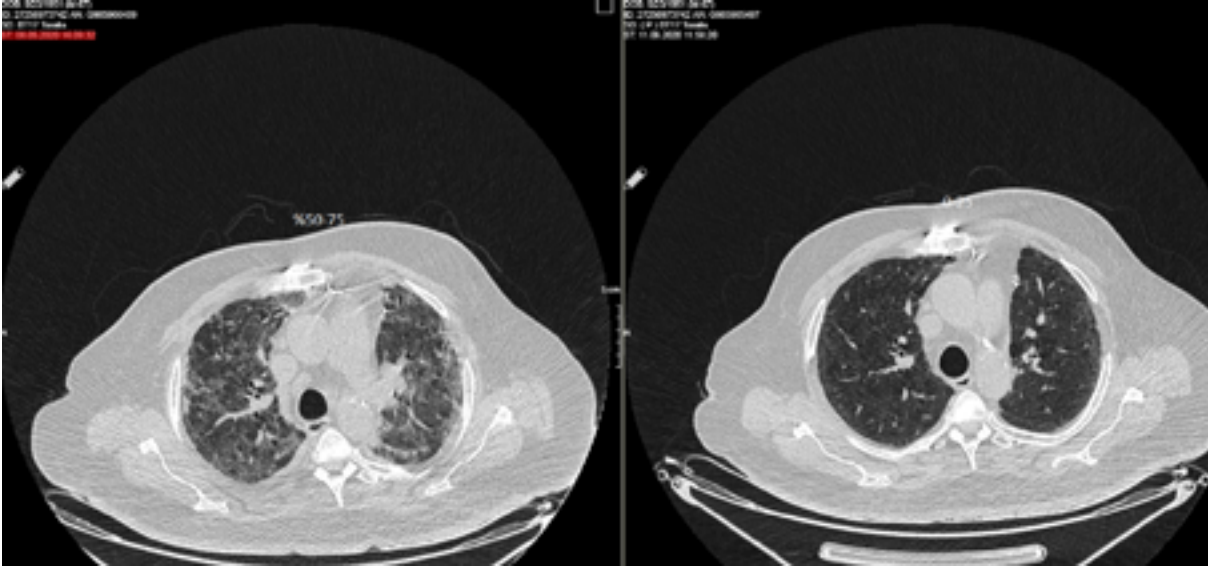
**Olgu 4:** 38 yaşındaki erkek hasta, Covid-19 pnömonisi tanısı ile 3 gün servis yatışı ardından 15 gün yoğun bakım yatışı mevcuttu. Toraks BT'de %50-75 tutulumu olan hasta post-covid servise alındığında hipoksi nedeni ile oksijen desteği gerekiyordu. Hastaya 19 gün boyunca OT uygulandıktan sonra evine oksijen desteği olmadan taburcu edildi. Aralıklı tedavisi devam eden hastanın 3 ay sonraki BT tutulumun %0-25 oranına indiği gözlemlendi (Resim 4).

# SÖZEL BİLDİRİLER



Resim 4: Olgu 4'ün toraks BT görüntüleri

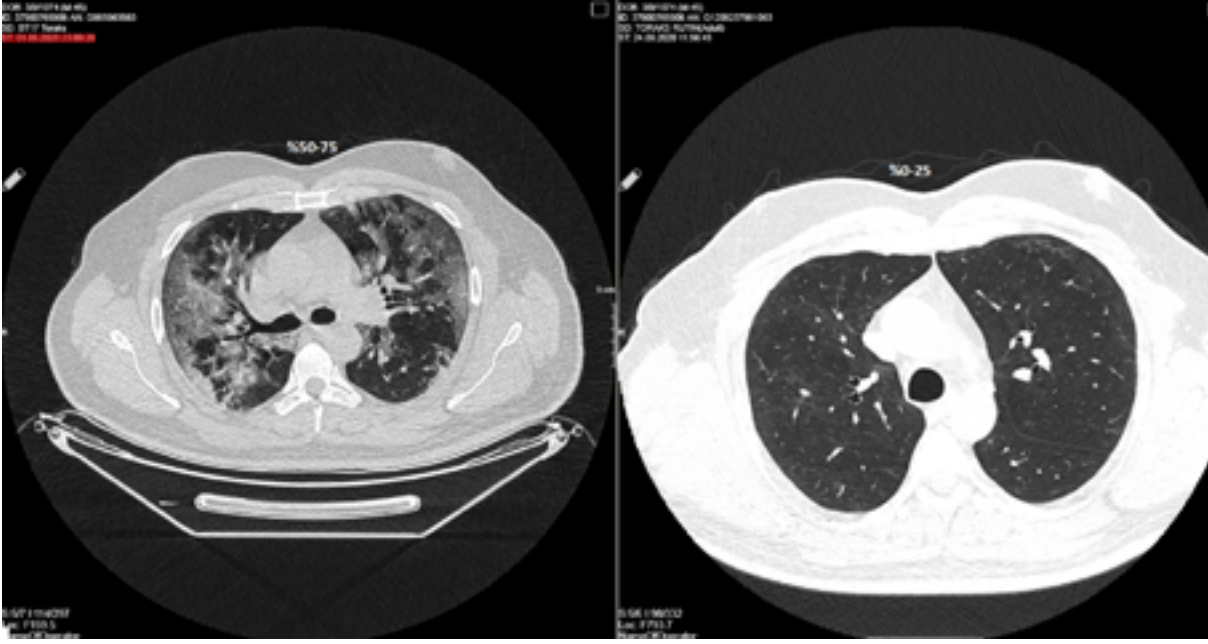
**Olgu 5:** 67 yaşındaki erkek hasta, Covid-19 pnömonisi tanısı ile 5 gün servis yatışı ardından 14 gün yoğun bakım yatışı mevcuttu. Toraks BT'de %50-75 tutulumu olan hasta post-covid servise alındığında hipoksi nedeni ile oksijen desteği gerekiyordu. Hastaya 10 gün boyunca OT uygulandıktan sonra evine oksijen desteği olmadan taburcu edildi. Aralıklı tedavisi devam eden hastanın 1 ay sonraki BT tutulumun %0-25 oranına indiği gözlemlendi (Resim 5).



Resim 5: Olgu 5'in toraks BT görüntüleri

**Olgu 6:** 45 yaşındaki erkek hasta, Covid-19 pnömonisi tanısı ve solunum sıkıntısı ile direkt yoğun bakım yatışı mevcut, toraks BT'de %50-75 tutulumu olan hasta 9 gün ardından post-covid servise alındığında hipoksi nedeni ile oksijen desteği gerekiyordu. Hastaya 10 gün boyunca OT uygulandıktan sonra evine oksijen desteği olmadan taburcu edildi. Aralıklı tedavisi devam eden hastanın 4 ay sonraki BT tutulumun %0-25 oranına indiği gözlemlendi (Resim 6).

# SÖZEL BİLDİRİLER



Resim 6:

Olgu 6'nın toraks BT görüntüleri

**Tartışma:** Covid-19 hastalarının %40'ında ARDS, %20'sinde ağır ARDS görülmekte (5) , iyileşip yoğun bakımdan çıkan hastaların da 1/3'ünde fibrotik değişiklikler ve kronik akciğer fonksiyon bozukluklarına bağlı yaşam kalitesinin düştüğü görülmektedir (4,6) .

Covid-19'un kesin bir antiviral tedavisi olmamakla birlikte, adjuvan tedaviler arasında OT uygulaması da önerilmektedir. Ozon molekülü hücre membranındaki lipidlerle etkileşime girdiğinde ikincil molekül olarak hidrojen peroksit üreterek ortaya çıkan orta derecede oksidatif stres ile antioksidanların endojen üretimini artırır. Ozon tedavisi oksijen sunumunu ve lokal perfüzyonu artırır, bağışıklık sistemini iyileştirir. HIV, Ebola, Influenza , Hepatit C tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği ispatlanmıştır(7,8,9) . OT inflamasyonu kontrol ederek, bağışıklığı uyararak antiviral etkinlik sağlamaktadır. Antioksidan etkiyi artırarak iskemi reperfüzyon hasarını azaltıp dokularda koruyucu rol oynadığı bilinmektedir (10).

Ozon tedavisi kalpte, karaciğerde, akciğerlerde ve böbrek dokularında oksidatif hasara karşı sitoprotektiftir, literatürde ozonoterapinin bu dokularda kemoterapiye bağlı hasarı önlemek ve tedavi etmek için sitoprotektif etkisi tanımlanmıştır (11).

Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Kliniğimizde ve post-covid servisimizde, adjuvant tedavi olarak OT ile SARS-CoV-2'ye karşı oluşan immun cevabı modüle etmek, hücrel oksidatif stresi düzenlemek, şiddetli formlarda gözlenen sitokin fırtınasının kısır döngüsünü kırmak, patojenleri inaktive etme amacı ile bu tedavi uygulanmaktadır. OT, hepatik metabolizmayı stabilize eder ve enfekte hastalarda fibrinojen ve protrombin plazma seviyelerini normalleştirme eğilimindedir (12). Sonuç olarak OT'nin hastalarımızın klinik ve BT bulgularındaki iyileşmede görüldüğü gibi, kanlanmada ki artış ve sitoprotektif etkiler ile fibrozise bağlı oluşan oksijen bağımlılığını azalttığı öngörmekteyiz.

## Referanslar

1. Insights on the mechanisms of action of ozone in the medical therapy against COVID-19:Salvatore Chirumbolo, Luigi Valdenassi , Vincenzo Simonetti et al. Int Immunopharmacol. 2021 Jul; 96: 107777.
2. Ozone Therapy as a Possible Option in COVID-19 Management:Alessandra Gavazza, Andrea Marchegiani, Giacomo Rossi et al. Front. Public Health, 25 August 2020
3. A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19:Zhishui Zheng, Minglin Dong, Ke Hu . J Med Virol. 2020 May 21 : 10.1002
4. Three Cases of COVID-19 Pneumonia in Female Patients in Italy Who Had Pulmonary Fibrosis on Follow-Up



# SÖZEL BİLDİRİLER

- Lung Computed Tomography Imaging :Giovanna Picchi , Alessia Mari , Alessandra Ricciardi, et al. Am J Case Rep. 2020 Nov 21;21
5. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China:Chaomin Wu, Xiaoyan Chen, Yanping Cai, et al. . JAMA Intern Med. 2020 Jul; 180(7): 1–11.
  6. Post covid 19 pulmonary fibrosis. Is it real threat? Deependra Kumar Rai, Priya Sharma, Rahul Kumar. Indian Journal of tuberculosis 6 8 ( 2 0 2 1 ) 3 3 0 -3 3 3
  7. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, et al. Med Gas Res 2017;7:212-9.
  8. Rapid resolution of hemorrhagic fever (Ebola) in Sierra Leone with Ozone therapy : Rowen RJ, Robins H, Carew K, et al. Afr J Infect Dis 2016; 10 (1): 49-54.
  9. Zaky S,Kamel SE,Hassan MS,Sallam NA,Shahata MA,Helal SR,et al. Preliminary results of ozone therapy as a possible treatment for patients with chronic hepatitis C. J Altern Complement Med 2011;17(3):259-63
  10. Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review:Morteza Izadi , Luca Cegolon, Mohammad Javanbakht, et al. International Immunopharmacology.Volume 92, March 2021, 107307
  11. Modulation of Oxidative Stress by Ozone Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Toxicity: Review and Prospects. Clavo, B.; Rodriguez-Esparragon, F.; Rodriguez-Abreu, D.; et al. Antioxidants 2019; 8: 588
  12. Bocci, V. Ozone. A New Medical Drug, 2nd ed.; Springer: Dordrecht, The Netherlands, 2011.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 29

## STROKE, LIPID PANEL, AND ANTI-LIPID DRUG TREATMENT STATUS OF 200 PATIENTS OVER 55 YEARS OF AGE WHO APPLIED TO OUR OUTPATIENT CLINIC BETWEEN MARCH AND JUNE 2021

KEMAL BARKUT

ISTANBUL, TAKSIM TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL, NEUROLOGY CLINIC

**Introduction:** Cholesterol is essential for human health and wellbeing. It plays an important role in the structure, fluidity, and permeability of the cell membrane, and helps synthesize vitamin D and various hormones. But high levels of cholesterol in the bloodstream can lead to damaged blood vessels and cardiovascular disease.

Monitoring cholesterol to manage abnormal levels and prevents is particularly important over 50 years of age . People with diabetes, atherosclerosis, or smoking, abdominal obesity, hypertension, or a strong family history of premature cardiovascular disease can also benefit from lipid monitoring and management.

There are five major lipoproteins in our blood: chylomicrons, very-low-density lipoprotein, intermediate-density lipoprotein; low-density lipoprotein, and high-density lipoprotein (7).

High-density lipoprotein (HDL) helps prevent the narrowing of artery walls by removing and transporting any excess cholesterol to the liver for excretion. Low-density lipoprotein LDL carries the cholesterol from the liver through the entire body and leaves behind any excess on the walls of the arteries. LDL cholesterol can lead to cardiovascular disease, increasing the risk of heart attacks, strokes. (6)

A high triglyceride level combined with a high LDL or low HDL may cause fat build-up within the arteries, increasing the risk of heart attack and stroke.

High-density lipoprotein (HDL) cholesterol can predict subsequent acute ischemic stroke, whereas low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and triglycerides are not significantly associated with ischemic stroke. Furthermore, increasing HDL cholesterol appears to significantly lower vascular risk factors (ie, age, sex, race, smoking status, systolic blood pressure, and history of hypertension or diabetes), an increase in HDL cholesterol from baseline to follow-up was associated with a significant reduction in stroke. (8)

Another factor, smoking affects serum lipid metabolism, increasing the level of LDL while decreasing HDL. After smoking cessation, LDL-C levels remain unchanged, while HDL-C levels increased. Nicotine and oxygen free radicals in tobacco cause or aggravate vascular endothelial dysfunction, atherosclerosis and hypercoagulability through a variety of mechanisms. These factors can promote thrombosis. Patients with diabetes are at increased risk for all forms of ischemic stroke.

The stroke risk in patients with atrial fibrillation varies widely, depending on the presence of risk factors associated with underlying atrial fibrillation.

In all types of hyperlipidemias, statins are useful in primary or secondary stroke prevention. However, evidence-based guidelines developed by the American National Cholesterol Education Program suggest that the decision to initiate lipid-lowering therapy should be based on the presence of cardiovascular risk factors, as well as the actual lipid levels. (9)

In the absence of clinical manifestations of atherosclerosis or diabetes, and with no or only one cardiovascular risk

# SÖZEL BİLDİRİLER

factor, the recommended LDL cholesterol target level is 160 mg per dL. In patients with atherosclerosis (including asymptomatic carotid stenosis) or diabetes mellitus, the recommended target LDL cholesterol level is less than 100 mg/dL.

Major hyperlipidemia drugs in the world as;

**Table-1. Major Drugs for Management of Hyperlipidemia (2)**

Agent	Starting Daily Dosage	Dosage Range	
Statins(3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors)			
Lovastatin (Mevacor)	20 mg	10-80 mg	
Pravastatin (Pravachol)	40 mg	10-80 mg	
Simvastatin (Zocor)	20-40 mg	5-80 mg	
Fluvastatin (Lescol)	40 mg	20-80 mg	
Atorvastatin (Lipitor)	10-20 mg	10-80 mg	
Rosuvastatin (Crestor)	10 mg	5-40 mg	
Pitavastatin (Livalo)	2 mg	2-4 mg	
Cholesterol Absorption Inhibitors			
Ezetimibe (Zetia)	10 mg	10 mg	Decreased intestinal cholesterol absorption
Combination Therapies (single pill)			
Ezetimibe/Simvastatin (Vytorin)	10/20 mg	10/10-10/80 mg	
PCSK9 Inhibiting Monoclonal Antibodies (subcutaneous)			
Alirocumab (Praluent)	75 mg every 2 weeks	75-150 mg every 2 weeks	Increased hepatic LDL receptors
Evolocumab (Repatha)		140 mg every 2 weeks or 420 mg monthly	
Bile Acid Sequestrants			
Cholestyramine (Questran)	8-16	4-24	Increased bile acid excretion, increased LDL receptors
Colestipol (Colestid)	2	2-16	
Colesevelam (Welchol)	3.75	3.75	
Fibrates			
Fenofibrate (Tricor)	48-145 mg	48-145 mg	Increased LPL activity, decreased VLDL synthesis
Gemfibrozil (Lopid)	1200 mg	1200 mg	
Fenofibric acid (Trilipix)	45-135 mg	45-135 mg	
Niacin			
Immediate release	250 mg	250-3000 mg	Decreased VLDL synthesis
Extended-release (Niaspan)	500 mg	500-2000 mg	
Omega-3 Fatty Acid Prescriptions			
icosapent ethyl (Vascepa)	4	4	
Omega-3 fatty acid ethyl esters (Lovaza)	4	4	

**Methods and Results:** All participants who came to our neurology polyclinics between March 2021-July 2021 were asked for their permission to review their medical records, including reports of brain imaging. 200 subjects were selected from the age group of 55 to 90 years. Our study has some limitations; firstly, this is a cross-sectional design, which reflects only associations between blood lipids and risk factors but is unable to observe prospectively. Secondly, the self-reported method could increase the potential for misclassification of stroke. This may have led

# SÖZEL BİLDİRİLER

to an overestimation or underestimation of the impact of various risk factors by stroke subtype.

Ischemic stroke was defined according to the American National Survey of Stroke criteria, and cases were classified into normal individuals, gliotic focuses, stroke, periventricular gliosis, and other stroke types. (12)

Smoking was defined as people who smoked at least one cigarette every day and continued for the past two years.

Hypertension was present if any of the following conditions were met systolic blood pressure  $\geq$  130 mmHg, diastolic blood pressure  $\geq$  95 mmHg or reported use of any antihypertensive medications for hypertension.

Hypertension was defined as the use of antihypertensive drugs with a diagnosis in the medical records.

Diabetes (DM) was diagnosed with glucose-lowering drugs, or with a diagnosis in the medical records. Cardiological symptoms were diagnosed with a diagnosis in the medical records or with the cardiology consultations.

Hyperlipidemia was defined as LDL under 130 mg/dl is normal, and LDL >130-159 mg/dl slightly high >159-199 mg/dl high >199 mg/dl very high and triglyceride under 200 is normal, triglyceride >200-400 mg/dl slightly high, triglyceride >400 mg/dl is very high.

Increasing HDL cholesterol appears to significantly lower vascular risk factors; in my study HDL <35 mg/dl is very low, HDL <35-44 mg/dl is low, HDL 44-59 is normal, HDL 60-80 is high, HDL>80 is very high.

In our study, patients who applied to our outpatient clinic were asked which cholesterol drug they had used in the last 2 years. The active ingredient of these drugs was listed in table 3. In the world, while the active ingredients of the lipid drugs used were more than 18 types, (table 1) it was remarkable that only three types of active ingredients were used in our patients.

**Table 3**

Ator 10-20-40	atorvastatin
colnar 5	rosuvastatin
Lipitor 10-20-40	atorvastatin
Crestor 10-20-40	rosuvastatin
Lipanthyl 267	fenofibrate
Alvastin 10-20-40	atorvastatin
livercol 10	rosuvastatin
Divator 10	atorvastatin
ultrox 10	rosuvastatin
tarden 10	atorvastatin

The data obtained in the research were analyzed using the SPSS 22.0 program (Statistical Package for Social Sciences) for Windows. Number and percentage were used as descriptive statistical methods in the evaluation of the data. Comparisons by drug use were tested by chi-square analysis.

Correlations were found between age, diastolic blood pressure ( $p=0.02$ ), hypertension therapy. Correlation between age and hyperlipidemia medication ( $X^2=30,393$ ;  $p=0.002<0.05$ ). 55-60 of 46 (32.9%) of those who do not use drugs, 61-65 of 30 (21.4%) of them, 66-70 of 14 (10.0%) and 17 (12.1%) 71-75, 33 (23.6%) over 75; 4 (8.7%) 55-60%, 21 (45.7%) 61-65, 10 (21.7%) 66-70. 4 (8.7%) atorvastatin users 71-75, 7 (15.2%) over 75; 1 (12.5%) 55-60, 3 (37.5%) 61-65, 1 (12.5%) 66-70, 2 (25.0%) rosuvastatin users 71-75, 1 (12.5%) over 75; 2 (33.3%) of fenofibrate users were 66-70, 2 (33.3%) 71-75, 2 (33.3%) over 75.

There is a relationship between systolic blood pressure and left ventricular hypertrophy ( $p=0.01$ ).

A significant relationship was found between DM treatment and hyperlipidemia medication ( $X^2=14.389$ ;

# SÖZEL BİLDİRİLER

$p=0.002<0.05$ ). 30 (21.4%) of those who do not use drugs have, 110 (78.6%) do not; 16 (34.8%) of those using atorvastatin have, 30 (65.2%) do not; 6 (75.0%) of rosuvastatin users have, 2 (25.0%) do not; It is seen that 3 (50.0%) of fenofibrate users have it and 3 (50.0%) do not.

A significant relationship was found between smoking and hyperlipidemia medication ( $X^2=19.080$ ;  $p=0.000<0.05$ ). 44 (31.4%) of those who do not use drugs have, 96 (68.6%) do not; 29 (63.0%) users of atorvastatin had, 17 (37.0%) did not; 3 (37.5%) of rosuvastatin users have, 5 (62.5%) do not; It is seen that 5 (83.3%) of fenofibrate users have it and 1 (16.7%) does not.

The cardiological diagnosis and the hyperlipidemia medication has correlation ( $X^2=68.685$ ;  $p=0.027<0.05$ ). Of those who did not use drugs, 103 (73.6%) had normal, 11 (7.9%) ischemic heart disease, 3 (2.1%) had congestive heart failure, 4 (2.9%) had amnesia, 1 diastolic dysfunction in 4 (0.7%), mitral valve insufficiency 4 (2.9%) mitral valve insufficiency, 1 (0.7%) month, 1 (0.7%) month ty, 2 (1.4%) had rheumatoid arthritis, 1 (0.7%) had cardiac prosthesis, 1 (0.7%) had myxoma and atrial fibrillation, 2 (1.4%) had diastolic dysfunction, 2 (1%) had 4) ischemic heart disease, 1 (0.7%) ischemic myocardial infarction, 1 (0.7%) aortic valve insufficiency and mitral valve insufficiency, 2 (1.4%) inferior hypoxia; 21 (45.7%) of the atorvastatin users were normal, 17 (37.0%) ischemic heart disease, 2 (4.3%) had congestive heart failure, 1 (2.2%) had amnesia, 1' patients (2.2%) had my aortic valve insufficiency, 1 (2.2%) had rheumatoid arthritis, 2 (4.3%) had ischemic heart disease and mitral valve insufficiency, 1 (2.2%) had atrial fibrillation and mitral valve insufficiency; 6 (75.0%) of the rosuvastatin users had normal, 1 (12.5%) ischemic heart disease, 1 (12.5%) mitral valve insufficiency and aortic valve insufficiency; 4 (66.7%) of fenofibrate users were found to be normal and 2 (33.3%) of my patients.

HDL, hypertension ( $p=0.03$ ) and hyperlipidemia medication is correlated ( $X^2=24.864$ ;  $p=0.015<0.05$ ). 9 (6.4%) were low, 39 (27.9%) were normal, 59 (42.1%) were mildly high, 25 (17.9%) were high, 8 low (5.7%) very high; Of the atorvastatin users, 3 (6.5%) low, 12 (26.1%) normal, 25 (54.3%) slightly high, 4 (8.7%) high, 2 (4.3%) very high; 2 (25.0%) of rosuvastatin users were normal, 3 (37.5%) slightly elevated, 2 (25.0%) high, 1 (12.5%) very high; It was observed that 3 (50.0%) of the fenofibrate users were low and 3 (50.0%) were normal.

Triglyceride and hyperlipidemia medication are strongly correlated. ( $X^2=137.558$ ;  $p=0.000<0.05$ ). 115 (82.1%) of those who did not use drugs were normal, 25 (17.9%) were slightly elevated; 35 (76.1%) of the atorvastatin users were normal, 11 (23.9%) were slightly elevated; 4 (50.0%) users of rosuvastatin were normal, 4 (50.0%) slightly elevated; 1 (16.7%) of fenofibrate users were normal, 1 (16.7%) slightly elevated, and 4 (66.7%) high.

Stroke, cigarettes and hypertension are correlated ( $p=0.002$ ) and a significant relationship was found between stroke and hyperlipidemia medication. ( $X^2=38.974$ ;  $p=0.003<0.05$ ). Of the non-drug users, 67 (47.9%) were normal, 61 (43.6%) were gliotic focus, 7 (5.0%) were infarct, 1 (0.7%) were subarachnoid, 1 (0.7%) subdural, 3 (2.1%) hematoma; Among the atorvastatin users, 11 (23.9%) were normal, 20 (43.5%) had gliotic focus, 12 (26.1%) were infarct, 3 (6.5%) had periventricular gliosis; 4 (50.0%) patients using rosuvastatin were normal, 4 (50.0%) had gliotic focus; 2 (33.3%) of fenofibrate users were normal, 3 (50.0%) had gliotic focus, and 1 (16.7%) had periventricular gliosis.

**Discussion:** Observational studies have provided discrepant results concerning the relationship of LDLC, HDLC, and triglycerides with ischemic stroke. Most but not all observational studies support a direct association between elevated total and LDLC and ischemic stroke. Each 10-mg/dL increase in HDL cholesterol was associated with a 14% reduction in the risk of ischemic stroke. In contrast, LDL cholesterol and triglycerides were not significantly predictive of the risk of acute ischemic stroke. [1]

A previous meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol (LDLC)-lowering trials has shown risk reduction for ischemic stroke. In addition, the SPARCL trial (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) in secondary stroke prevention demonstrated a significant reduction in recurrent stroke with atorvastatin. Importantly, it is unclear as to whether lipid lowering with statins is beneficial across different ischemic stroke subtypes. [10]

# SÖZEL BİLDİRİLER

In my study, there was a correlation between stroke, smoking, and hypertension, but no correlation was found in small vessel disease like previous studies, and even hyperlipidemia, smoking, and diabetes did not have a single effect on small vessel disease. The use of hyperlipidemia drugs was significant in stroke patients, but it was not seen in our study that it decreased it.

Although lipid lowering is likely to be effective in large artery atherosclerosis stroke, the evidence implicating elevated lipids in the small artery occlusion stroke is scant. J-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke) stroke secondary prevention trial, pravastatin reduced large artery atherosclerosis recurrent stroke risk, but it did not affect small artery occlusion risk. In addition, there is insufficient evidence whether high-density lipoprotein cholesterol (HDL) and triglycerides may be causally involved in the development of ischemic stroke. (12)

The VA HDL Intervention Trial (VA-HIT) has examined the effect of raising HDL cholesterol on stroke risk. In VA-HIT, the risk of stroke was reduced by 31% among men with CHD, LDL cholesterol lower than 140 mg/dL, and HDL cholesterol lower than 40 mg/dL who were randomly assigned to gemfibrozil compared with placebo. The current study also suggests that the risk of stroke attributed to LDL cholesterol may depend on a patient's HDL cholesterol level. (7)

Non-randomized trials have evaluated lipid-lowering therapy for the prevention of stroke as a primary outcome, information can be extrapolated from randomized trials of lipid-lowering therapy for the primary and secondary prevention of coronary disease. While most individual trials of lipid-lowering therapies (resins, fibrates, dietary measures) have not shown a decreased risk of stroke, in 11 trials that treatment with statins is associated with a 25 per cent reduction in the risk stroke. Most observational studies doesn't show stroke subtypes but my study. The association between LDL and small artery occlusion stroke has not been consistent among studies. This was in line with my work.

Randomized controlled trials have provided evidence for a causal association between LDL and Ischemic stroke while such evidence is lacking for HDL and triglycerides. Statins have consistently shown benefits in terms of cardiovascular risk reduction including stroke. However, there is insufficient evidence from HDL and triglyceride-targeted trials concerning whether the elevation of HDL or lowering triglycerides decreases the risk of ischemic stroke. In a meta-analysis of clinical trials, none of the HDL-raising agents reduced ischemic stroke risk in patients treated with statins, which could potentially be related to off-target effects by these drugs. (4)

In the Heart Protection Study, statins reduced 4.0% of ischemic stroke. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm study found that statins reduced 27% of fatal and non-fatal stroke. (11)

Although the evidence suggests the inverse relation of HDL and the risk of ischemic stroke, the association between HDL and ischemic stroke is still unclear. The ARIC study found that in women there were some suggestions of a lower risk of ischemic stroke with increasing HDL within the top quartile, especially above its median (77 mg/dL), however, that was not significant in men. (3)

Data on the association between serum TG and stroke have been conflicting. In my study, I couldn't find any relationship between high triglycerides and stroke. Several studies have found an association between high triglycerides and ischemic stroke. .

In general hypertension, hyperlipidemia, and type 2 diabetes frequently coexist, it is important to screen patients with any one of these risk factors for the other factors and to institute aggressive risk-factor modification for all three conditions to prevent a wide variety of atherosclerotic events. At last lipid-management guidelines specific for cerebrovascular disease need to be developed and may differ from those intended to reduce the risk of cardiovascular disease.

# SÖZEL BİLDİRİLER

## References

1. HDL better predictor of ischemic stroke than LDL, triglycerides March 3, 2005, Cardiology Review® Online, March 2005, Volume 22, Issue 3
2. Rosenson, R.S. (2020). Measurement of blood lipids and lipoproteins. UpToDate. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/measurement-of-blood-lipids-and-lipoproteins>
3. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators Am J Epidemiol . 1989 Apr;129(4):687-702.
4. Genest J, McPherson R, Frohlich J. 2009 Canadian Cancer Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. Canadian Journal of Cardiology. 2009;10:567-79.
5. Role of Blood Lipids in the Development of Ischemic Stroke and its Subtypes A Mendelian Randomization Study; George Hindy, Gunnar Engström, Susanna C. Larsson, Matthew Traylor, Hugh S. Markus, Olle Melander, and Marju Orho Melander and on behalf of the Stroke Genetics Network <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019653> Stroke. 2018;49:820-827
6. Prevalence of Stroke and Stroke Risk Factors in a South-Western, Lekhjung Thapa, Shakti Shrestha, Rashmi Kandu, Mahesh Raj Ghimire, MD, Navin Kumar Chaudhary, Ph.D., Bishnu Pahari, Suman Bhattarai, MD, Ghanshyam Kharel, Raju Paudel, Pankaj Jalan, MD, Vinash Chandra, MD, Subash Phuyal Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, Vol. 30, No. 5 (May), 2021: 105716
7. BOOK CHAPTER Stroke: Clinical Presentation, Management, and Organization of Services Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology, 61, 483-490.e3
8. BOOK CHAPTER Disorders of Lipid Metabolism Williams Textbook of Endocrinology, 41, 1581-1620.e5
9. 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): Final Report, American NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH
10. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators The New England Journal of Medicine Downloaded from [nejm.org](http://nejm.org) on August 6, 2021
11. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid-lowering arm: extended observations 2 years after trial closure Peter S. Sever, Neil R. Poulter, Bjorn Dahlöf, Hans Wedel, Gareth Beevers, Mark Caulfield, Rory Collins, Sverre E. Kjeldsen, Arni Kristinnsson, Gordon McInnes European Heart Journal, Volume 29, Issue 4, February 2008, Pages 499-508, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm583>
12. Hosomi N, Kitagawa K, Nagai Y, Nakagawa Y, Aoki S, Nezu T, Kagimura T, Maruyama H, Origasa H, Minematsu K, Uchiyama S, Matsumoto M; J-STARS Collaborators. Desirable Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels for Preventing Stroke Recurrence: A Post Hoc Analysis of the J-STARS Study (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke). Stroke. 2018 Apr;49(4):865-871. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018870. Epub 2018 Mar 6.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 30

## COVID-19 TOMOGRAFİ TUTULUM DERECESESİ İLE HDL KOLESTEROL ARASINDAKİ İLİŞKİ

SEMA KOYUNCU, FARUK KARANDERE

UZMAN DOKTOR, DR.SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**Amaç:** Sars-Corona Virüsü (SARS-CoV-2), 2019 yılının Aralık ayında ilk kez Çin’de görülen ve solunum yollarında semptomsuz seyirden ARDS (akut respiratuar distres sendromu), çoklu organ yetmezliği ve ölüme dek değişik klinik tablolara neden olan bir virüsdür. Mart 2020 itibari ile DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından pandemi olarak kabul edilmiştir. Mortalitesi, yapılan çalışmalara göre %2-10 arasında değişkenlik göstermektedir. Kan lipid parametrelerinin hastalık seyrini öngörme potansiyelini değerlendiren az sayıda çalışma yapılmıştır. Bizim amacımız hastaların kan HDL kolesterol (High Density Lipoprotein) düzeyi ile toraks BT (bilgisayarlı tomografi) tutulum derecelerinin ilişkisini değerlendirmektir.

**Gereç-Yöntem:** Pandemi hastanemiz servislerinde yatan yüz hastanın verileri retrospektif olarak taranmış, kan HDL kolesterol düzeyleri ve toraks BT tutulum dereceleri SPSS ortamında istatistiksel olarak anlamlılık açısından değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların HDL düzeyleri ile toraks BT tutulumları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Kadın cinsiyet ile toraks BT tutulum derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

	BT 0	BT 1	BT 2	BT 3	p
HDL <sup>a</sup>	36 (26-70)	30.5 (14-56)	33 (21-77)	30.5 (15-68)	0.075
Cinsiyet(kadın) <sup>b</sup>	8( %21.1)	10 (%26.3)	13 (%34.2)	7 (%18.4)	0.045*

<sup>a</sup> Kruskal-Wallis, <sup>b</sup> Chi-square

**Sonuç:** Shuke Nie ve arkadaşlarının 97 COVID-19 hastasında yaptığı çalışmada, düşük HDL düzeylerinin ciddi/ ilerlemiş COVID-19 hastalığı açısından prediktör olduğu bulunmuştur. Xingzhong Hu ve arkadaşlarının 114 hasta ve 80 sağlıklı kontrol vakasıyla yaptığı çalışmada HDL kolesterol düzeyi ile CRP(c-reaktif protein) arasında negatif korelasyon, kan lenfosit düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yüksek kolesterol düzeylerinin artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu da bilinen bir gerçektir. Yüksek kan HDL kolesterol düzeyinin kardiyovasküler koruma sağladığının bilindiği gibi COVID-19 pnömonisinde de koruma sağladığının kanıtlanması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



### ANTI-TNF TEDAVİ ALAN ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA ANTI-CCP VE RF'NİN TEDAVİYE YANITTA Kİ ÖNGÖRÜ DEĞERİ

ERMAN ÖZDEMİR<sup>1</sup>, PINAR ÖZDEMİR<sup>2</sup>, ERDOĞAN ÖZDEMİR<sup>3</sup>,  
DEMET ATAMAN TAŞAN<sup>4</sup>

1. PENDİK DEVLET HASTANESİ, NEFROLOJİ ÜNİTESİ, İSTANBUL
2. KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ, NEFROLOJİ KLİNİĞİ, İSTANBUL
3. ELAZIĞ ŞEHİR HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI ÜNİTESİ, ELAZIĞ
4. BAĞÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ, ROMATOLOJİ ÜNİTESİ, İSTANBUL

**Giriş ve Amaç:** Anti-siklik sitrüline peptid (Anti- CCP) ve romatoid faktör (RF), Romatoid Artritte (RA) iyi bilinen ve tanı için sıklıkla kullanılan serolojik markerlerdir. Anti-CCP, RA tanısında oldukça kullanışlıdır ve erken RA'da RF'den daha duyarlıdır ancak yüksek titrede pozitif RF'nin de progostik değeri olduğu bilinmektedir. Çalışmanın amacı iyi bilinen bu otoimmün antikorların (RF ve Anti- CCP), Anti Tümör Nekrozis Faktör (Anti- TNF) ile tedaviye alınan yanıtı öngörmedeki değerini saptamaktır.

**Yöntem ve Gereçler:** Anti- TNF tedavi alan 80 hasta 3 gruba ayrıldı. Sadece RF pozitif hastalar 1. grup (n=27), sadece Anti-CCP pozitif hastalar 2. grup (n=27) ve seronegatif hastalar 3. grubu (n=26) oluşturdu. Anti- TNF ajanla (etanersept, adalimumab, infliksimab) tedavinin 12. ayında tedaviye yanıt değerlendirildi. Tedaviye alınan yanıt; sedimantasyon (ESH), C-reaktif protein (CRP) ölçümü ve hastalık aktivite skoru (DAS28) hesaplanması ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Sonuçta üç grubun ESH (p=0,587), CRP (p=0,767) ve DAS28 (p=0,999) değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 1).

**Tartışma ve Sonuç:** Bu veriler ışığında; Anti- CCP ve RF pozitifliğinin Anti- TNF tedaviye alınan yanıt üzerine olumlu ya da olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığı anlaşılmakta ancak kesin kanaat için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Anti-TNF, Anti-CCP, Romatoid Artrit

**Tablo 1: Tedavi sonrası bulgular**

Grup	ESH	CRP	DAS 28
1	22,37 ± 7,40	8,41 ± 3,77	3,37 ± 0,63
2	22,37 ± 4,84	8,37 ± 2,66	3,37 ± 0,72
3	23,69 ± 5,73	9 ± 5,22	3,39 ± 0,47
P değeri	0,587	0,767	0,999

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 32

## DOXEREKTÖR SPİNA PLAN (ESP) BLOĞU İLE YARA YERİ DEBRİTMANI VE VAKUM YARDIMLI KAPAMA (VAC): OLGU SUNUMU

SERPİL ŞEHİRLİOĞLU, AYFER KAYA GÖK, ÜLKÜ AYGEN TÜRKMEN

GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ,ANESTEZİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ,

**Giriş:** ESP bloğu visseral ve somatik analjezi sağlayan trunkal interfasyal bir plan bloğudur.

Bu olgu sunumunda anestezi amacıyla yaptığımız ESP blok ile yara debridmanı ve VAC ( Vacuum assisted clousure) yapılan hastamızı sunacağız.

**Olgu:** 49 yaşında erkek hasta ( boy:172 cm , kilo:72 kg), bilinen talasemi minör öyküsü olan 11 gün önce gastrointestinal stromal tümör nedeni ile ince barsak rezeksiyonu ve anastomoz yapılan hastanın kesisi göbek üstü 20 cm, göbek altı 20 cm kapatılarak serviste takibe alınmış. Takibinde plevral efüzyonu olan bilateral pleurocan takılan ,pnömoni tedavisi alan hastaya yara yeri enfeksiyonu nedeni ile debridman ve VAC takılması planlandı. ASA 3 risk grubunda olan hastaya mevcut riskleri nedeniyle ESP blok planlandı. Girişim odasına alınan hastadan onam alındıktan sonra sağ lateral dekübit pozisyona alındı. Midazolam 3 mg iv yapıldı. Hastaya Torakal 7 ve Torakal 9 seviyelerinden bilateral bilevel ESP blok planlandı. Aseptik koşullar sağlandıktan sonra USG lineer probu ile vertebral kolonun 3 cm lateralinden transvers proçes ve erektör spina kası görülüp 100 mm lik iğne görüntülenerek ilerletildi. Hidrodiseksiyon ile yer tayini yapıldıktan sonra 10 cc bupivacain % 0,25 + lidocain %1 lik lokal anestezi karışımından verildi. Lokal anesteziğin kraniokaudal dağılımı görüldü. Aynı işlem 4 seviyeye de yapıldı. Hasta işlemden 20 dakika sonra operasyon odasına alındı. Rutin hemodinamik monitorizasyon yapıldı. Sedasyon amacıyla Dexmedetomidin 1 mcgr/kg iv 10 dakikada yükleme yapıldı. 0,5 mcgr /kg /saat idame olarak infüzyon sağlandı. Fentanyl 50 mcgr iv yapıldıktan sonra cerrahiye verildi. Maske oksijen 3 lt/dak ile desteklendi. Operasyon 30 dakika sürdü. Hastaya 40 cm' lik insizyon hattından yara debridmanı yapıldı. Ardından VAC takıldı. Peroperatif ilave analjezik ihtiyacı olmayan hemodinamik olarak stabil seyreden hasta servise verildi. Postoperatif 6 saat boyunca ek analjezik ihtiyacı olmadı. Lüzum halinde dexketoprofen 50 mg planlandı.

**Tartışma:** ESP Blok abdominal ve torakal operasyonlarda postoperatif analjezi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Postoperatif opioid tüketimini azalttığı randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. USG altında yapıldığından uygulaması kolay ve güvenlidir. Lokal anesteziğin paravertebral alana, sempatik zincire yayıldığı düşünülmektedir. Opioid tüketimini azalttığı için daha güvenli bir analjezi yöntemi olarak tercih edilmektedir. Bu olguda ESP blok ile yeterli anestezi sağlandığı görüldü. Postoperatif etkili analjezi sağlandı.

**Sonuç:** Komplike ve büyük cerrahi girişim gerektirmeyen hastalarda tercih edilebilir.

Yeni bir blok olması nedeni ile ESP bloğun anestezi etkinliği için daha fazla olgu yada randomize kontrollü çalışmalar gereklidir.

### AMANTADİN SÜLFAT İNFÜZYONUNUN GERİATRİK KRİTİK HASTALARIN ŞUUR VE EKSTÜBASYON SÜRECİNE OLAN ETKİSİ : 24 OLGUDAN OLUŞAN RETROSPEKTİF VAKA SERİSİ

ONAT AKYOL<sup>1</sup>, SERPİL ŞEHİRLİOĞLU<sup>2</sup>

1. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL BAĞÇILAR EĞİTİM VE ARASTIRMA HASTANESİ, ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
2. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARASTIRMA HASTANESİ, ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**Amaç:** Farklı nedenlerle yoğun bakım ünitesinde entübe olarak takip edilen geriatrik hastaların bilişsel fonksiyonları ile mekanik ventilasyon uyumu ve bundan ayrılma süreçleri arasında ilişki bulunmaktadır. Bu süreç altta yatan çoklu kronik hastalıklarından etkilenmektedir, bunun yanında geriatrik hasta popülasyonunun mekanik ventilasyondan kademeli olarak ayrılması ve giderek artan spontan solunum eforu geliştirebilmeleri kardiyopulmoner stabilite açısından kontrollü mekanik ventilasyon altında olmalarından daha avantajlıdır. Glasgow Koma Skalası (GKS), kritik hastalarda rutin olarak kullanılan ve standartlaştırılmış bir kognitif değerlendirme aracıdır. Mekanik ventilatördeki RSBI (Rapid shallow breathing index) ve kan gazı analizindeki P/F O<sub>2</sub> oranları mekanik ventilatörden ayrılma sürecinde kullanılan ve takibi sayesinde hastanın ekstübasyon aşamasına geçişini yüksek duyarlılık ile gösteren ve yoğun bakımda yaygın kullanılan parametrelerdir.

Bu analizde, farklı ve çoklu sebepler ile yoğun bakımda takip edilen ve mekanik ventilasyondan ayrılma aşamasına gelen geriatrik hastalarda uygulanan amantadin sülfat infüzyonunun bilinç düzeyi ve ekstübasyon parametreleri üzerindeki etkisini sunmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Subat - Temmuz 2021 tarihleri arasında geriatrik popülasyonda, akut nörolojik hasar dolayısı ile yoğun bakım ünitesine alınmış, çoklu kronik hastalıkları olan, hipoksemik solunum yetmezliği sebebi ile orotrakeal entübe takip edilen ve weaning aşamasında amantadin sülfat infüzyonu (PK-MERZ® 200 mg/500 ml i.v. infüzyon) alan hastalar geriye dönük olarak analiz edildi. Hastaların yaşı, kronik hastalıkları, tedavi öncesi ve tedavi sonrası GKS, RSBI ve P/F oranları retrospektif olarak kaydedildi.

**Bulgular:** Bu vaka serisinde 3. Basamak yoğun bakımda amantadin sülfat infüzyon tedavisi uygulanmış toplam 24 geriatrik, entübe ve weaning sürecinde olan hastalar dahil edildi. Amantadin sülfat uygulaması sonrası ilk 36 saatte sadece 5 hastanın GKS değerlerinde 1 puan artma (Göz açma yanıtında) kaydedildi. Ancak bu 5 hastanın sadece ikisinde RSBI indeksleri ve P/F O<sub>2</sub> oranlarında olumlu değişiklik saptandı. İlerleme saptanan bu 2 hasta popülasyonun en genç yaş grubunda bulunmaktaydı.

**Sonuç :** Bu retrospektif analizin yapıldığı hasta sayısının kısıtlı olması, altta yatan hastalıklar bakımından heterojen ve kontrol grubunun olmaması analizin limitasyonlarını oluşturmaktadır. Her ne kadar 5 hastada göz açma yanıtında 1 puan artma tespit edilmiş olsa da; mekanik ventilasyondan ayrılma aşamasında tek doz uygulanan Amantadin sülfat tedavisinin uyanıklık-ekstübasyon ekseninde geriatrik yoğun bakım ünitesi hastalarında klinik iyileşme ve nörolojik iyileşmeyi hızlandırmadığını düşünüyoruz. Bu etken madde ile plasebo kontrollü ve homojen dağılımlı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

# SÖZEL BİLDİRİLER

Yas	Hasta No	Tanilar	pre Amantadin GKS	post Amantadin GKS	RSBI Progresyon	P/F Progresyon
77	1	KKY + HT + ALZ + IKH	11	11		
67	2	KOAH + KKY	10	10		
69	3	KOAH + HT+ AC CA	11	11		
69	4	IKH + KOAH + POST OP	10	10		
73	5	POST OP + DM + HT	10	10		
82	6	POST OP + IKH + HT + ALZ	9	9		
68	7	IKH +POST OP + HT +DM	9	10	+	+
78	8	ALZ + KBY + DM + IKH + HT	7	7		
75	9	UROSEPSIS + DM + HT + IKH + ALZ	7	7		
72	10	POST OP + SEPSIS + DM	9	9		
83	11	POST OP + ALZH	8	8		
77	12	PNOMONI + IKH + HT + DM	8	9		
69	13	SEPTIK SOK + DM + HT	8	8		
70	14	GEC SVO + IKH + DM + HT	7	7		
70	15	IKH + HT + DM	10	10		
74	16	IKH +POST OP + HT +DM	10	10		
75	17	POST OP + SEPSIS + DM + HT	8	9		
76	18	POSTOP + HT + IKH	9	10		
77	19	GEC SVO + IKH + DM + HT	10	10		
69	20	AC ODEMI + KKY + IKH + HT	9	10	+	+
89	21	POST OP + GEC SVO + ALZH	9	9		
79	22	POST OP + GEC SVO + DM + HT	9	9		
82	23	UROSEPSIS + DM + HT + AC CA	8	8		
78	24	BATIN ICI SEPSIS + MEZ ISKEMI + IKH	9	9		

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 34

## HİSTEREKTOMİ CERRAHİSİNDE EPİDURAL ANESTEZİ UYGULAMALARINDA KULLANILAN BUPİVAKAİN VE LEVOBUPİVAKAİNİN BLOK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ONAT AKYOL<sup>1</sup>, SERPİL ŞEHİRLİOĞLU<sup>2</sup>, EMİNE NUR TOZAN<sup>2</sup>

1. SAĞLIK BİLİMLERİ UNİVERSİTESİ, İSTANBUL BAĞCILAR EĞİTİM VE ARASTIMA HASTANESİ, ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
2. SAĞLIK BİLİMLERİ UNİVERSİTESİ, İSTANBUL GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARASTIRMA HASTANESİ, ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**Amaç:** Epidural blok günümüzde cerrahi anestezide ve akut/kronik ağrı kontrolünde en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Epidural anestezide başlıca sensoriyel sempatomimetik lifler bloke olurken, motor sinirler de kısmen veya tamamen bloke olabilir. Kullanılan ajana ve konsantrasyonuna göre otonomik, sensoryel veya motor blok elde edilebilir. Spinal anestezide önemli bir üstünlüğü de blokajın segmenter olabilmesi, daha fazla hemodinamik stabilite sağlaması ve postoperatif analjezide üstün olmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma prospektif olarak tasarlandı, epidural anestezide altıncı elektif histerektomi planlanan, 40-60 yaş, ASA I-II 55 hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı. Katılımcılara oturur pozisyonda sterilizasyon koşulları sağlanarak uygun intervertebral aralık (L3-L4) tespit edildi. Serum fizyolojik kullanılarak direnç kaybı yöntemiyle epidural aralık bulundu, test dozu yapıldı. Kateterin intratekal ya da intravenöz yerleşmediğinden emin olunduktan sonra Grup B'ye %0,5 bupivakain 15 ml + 75 mikrogram fentanil+ 5cc izotonik; Grup L'ye %0,5 levobupivakain 15 ml + 75 mikrogram fentanil+5cc izotonik verilerek epidural anestezide uygulandı. Duyusal motor blok seviyeleri pin-prick testi, motor blok seviyeleri ise Bromage skalası ile değerlendirildi. Pin-prick testi ile maksimum duyusal blok seviyesi, duyusal bloğun oluşma süresi, duyusal bloğun 2 dermatom gerileme süresi, duyusal bloğun T6 ya gerileme süresi kaydedildi. Postoperatif motor bloğun ortadan kalkma süresi Bromage skalası ile değerlendirilerek kaydedildi.

**Bulgular:** Her iki grup arasında operasyon süresi, T6'ya ulaşma ve 2 segment gerileme ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p > 0.05$ ). Levobupivakain grubunda sensoriyel blok süresi Bupivakain grubuna göre anlamlı derecede daha uzundur ( $p < 0.05$ ). Bupivakain grubunun motor blok süresi Levobupivakain grubuna göre anlamlı olarak daha uzundur ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışma sonucunda motor blok süresi açısından bupivakainin daha uzun süreli bloğa neden olması nedeni ile özellikle motor blok oluşması istenen cerrahi prosedürlerde levobupivakaine oranla tercih edilebileceğini düşünmekteyiz. Kısa süreli cerrahi prosedürlerde ise erken derlenme süresi ile levobupivakinin öncelikli olarak kullanılabilirliğini ön görmekteyiz. Hemodinamik parametreleri her iki ilacın da benzer şekilde etkilediği ve komplikasyon açısından iki ilaç arasında fark olmadığı görülmüştür.

	Bupivakain + Fentanil G n=26	Levobupivakain + Fentanil G n=25	
Cerrahi Süre	120 ± 8.34	117 ± 7.64	$p > 0.05$
Maksimum duyusal blok seviyesi	T6	T6	$p > 0.05$
T 6 da Duyusal bloğun oluşma süresi	21.50 ± 4.36	22.57 ± 2.42	$p > 0.05$
Duyusal bloğun 2 dermatom gerileme süresi	144.84 ± 3.48	145.25 ± 2.36	$p > 0.05$
Postoperatif motor bloğun ortadan kalkma süresi	210.52 ± 11.29 *	180.30 ± 21.10	$p < 0.05$
Postoperatif duyusal bloğun ortadan kalkma süresi	261.50 ± 14.40	315.25 ± 22.60 *	$p < 0.05$

### HEMODİYALİZ HASTALARINDA DOT YÖNTEMİ İLE PARATHORMON HEDEF DEĞERLERİNE ULAŞMAK MÜMKÜN MÜ?

ZAFER ERCAN<sup>1</sup>, MEHMET EMİN DEMİR<sup>2</sup>

1. BARTIN DEVLET HASTANESİ, NEFROLOJİ KLİNİĞİ, BARTIN, TÜRKİYE  
2. ANKARA MEDİCANA INTERNATIONAL HASTANESİ, ANKARA, TÜRKİYE

**Amaç:** Hemodiyaliz (HD) hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biri kemik mineral metabolizması bozukluklarıdır. Sekonder hiperparatiroidisi olan hastalarda serum parathormon (PTH) düzeylerini hedef değerlere ulaştırmak amacıyla HD seansı sırasında hastalara oral vitamin d veya sinakalset tedavilerini "*direct observational treatment; DOT*" (sağlık personeli gözetiminde oral ilaçların kullanılması) yöntemiyle vermeyi ve bu yöntemin etkinliğini test etmeyi amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya 2016-2017 yıllarında Yozgat Şehir Hastanesi'nde tedavi alan hemodiyaliz hastaları dahil edildi. Bilinen paratiroid adenomu olan, klinik olarak adinamik kemik hastalığı düşünülen, 6 aydan az süredir hemodiyaliz tedavisi alan, PTH değerleri herhangi bir PTH düşürücü ilaç kullanmadığı halde 150-600 pg/ml aralığında olan ve paratiroidektomili hastalar dışlandı. DOT yöntemi için gönüllü hemodiyaliz hemşirelerinin rastgele seçtiği 25 ve 42 kontrol HD hastası çalışmaya dahil edildi. Vaka grubundaki hastaların oral vitamin d veya sinakalset tedavilerini HD seans bitiminde aldıkları DOT yöntemiyle kayıt edildi. DOT öncesi ve sonrası intakt PTH düzeyleri ve hedefte kalma oranları kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

#### **Bulgular:**

**Tartışma:** DOT yöntemi serum PTH değerlerini etkin düzeyde düşürmüş ve hedefte hasta sayısını arttırmıştır. Çok sayıda ilaç kullanan HD popülasyonunda yeterli sayıda sağlık personeli ve gönüllülük esasıyla hastalara DOT yöntemiyle ilaç vermek sağ kalımı ve yaşam kalitesini önemli ölçüde arttırabilir.

### İLERİ YAŞ BAŞLANGIÇLI EPİLEPSİ HASTALARINDA NÖBET KONTROLÜ

BENGÜ ALTUNAN, AYSUN ÜNAL

TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI, TEKİRDAĞ

**Amaç:** Epilepsi insidansı 50 yaşından itibaren en yüksek insidansına ulaşmaktadır. Yaşlı hastalarda epilepsinin en sık etiyolojik nedenleri arasında serebrovasküler hastalık, nörodejeneratif bozukluklar, beyin tümörü ve travmatik beyin hasarı yer alır. İleri yaşta başlangıç gösteren hastalarda tedavi seçenekleri ve prognoz genç yaşta başlangıç gösteren epilepsi hastalarından farklılık gösterir. Bu çalışmada ileri yaş başlangıçlı epilepsi hastalarında nöbet etiyolojisinin, nöbet sıklığının ve kullanılan antiepileptik tedavilerin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Epilepsi polikliniğine başvuru yapmış olan 50 yaş üzeri hastalar retrospektif olarak tarandı. Tanısı kesinleştirilmiş tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Primer jeneralize epilepsi tanılı olan ya da son 1 yıl içerisinde takiplerine devam etmemiş olan hastalar çalışmadan dışlandı. Hastanın almış olduğu tanı, hastalık başlangıç yaşları, hastalık süreleri, aldıkları tedaviler ve nöbet sıklıkları kaydedildi.

Verilerin bilgisayara aktarılmasında ve istatistiksel analizlerinde PASW Statistics 25 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Değişkenler ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde ile ifade edildi. Analizler ki-kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Epilepsi polikliniğinde takipli 50 yaş üzerinde 120 hasta tespit edildi. Yirmi dört (%20) hasta kriterlere uymaması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Doksan altı (%80) hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $62,9 \pm 9,6$  (50-84) yıl ve 55 (%57.3)'i kadın, 41 (%47.7)'i erkekti. Hastaların 62 (%64.6)'si 50 yaş üzerinde ilk nöbetlerini geçirmiş iken, 34 (%35.4)'ü 50 yaş altında ilk nöbetlerini geçirmişlerdi.

50 yaş üstü ilk nöbetini geçirmiş olan hastaların 32 (%51.6)'si kadın, 30 (%48.4)'ü erkekti. Poliklinik takipleri esnasında hastaların 5 (%8.1)'i psikojen non-epileptik nöbet olarak değerlendirildi. 57 hastanın 46 (%74.2)'si monoterapi, 11 (%17.7)'i politerapi tedavisi altında idi. Nöbet sıklıkları değerlendirildiğinde ise 47 (%75.8) hastanın son 1 yılda nöbet geçirmediği, 7 (%11.3) hastanın 3-6 ayda 1 nöbet geçirdiği ve 3 (%4.8) hastanın ayda 1 ya da daha fazla nöbet geçirdiği tespit edildi.

İlk nöbetini 50 yaş üstünde geçiren hastaların 50 yaş altında nöbetleri başlayan hastalara kıyasla nöbet sıklığının ( $p = 0.002$ ) daha düşük olduğu ve daha az oranda politerapiye ( $p = 0.001$ ) ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

**Sonuç:** Bu çalışmamız epileptik nöbetlerin ileri yaşta başlangıç göstermesi nöbet sıklığının daha düşük ve epilepsi kontrolü için daha az antiepileptik ilaca ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Bu bulgular aynı zamanda nöbetlerin oluşum mekanizmaları yönünden farklı olabileceğini akla getirmektedir. Nöbet oluşum mekanizmalarının açıklığa kavuşması epileptik hastalarda kalıcı epilepsi hastaları da dahil olmak üzere daha iyi nöbet kontrolü, uygun ve az sayıda antiepileptik ilaç kullanımı için yol gösterici olabilir.

## S 38

### EPİLEPSİ HASTALARINDA EEG VE NÖBET TİPLERİNE GÖRE FATİQUE VE DEPRESYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

MUSTAFA ÇAM

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ A. D

**Amaç:** Epilepsi, farklı nöbet tiplerinin görüldüğü ve tüm yaş grubundan insanları etkileyen sık görülen nörolojik bir hastalıktır. Nöbet, beyinde bir grup nöronun anormal, aşırı miktarda ve/veya hipersenkron aktivitesine bağlı, gelip geçici, kendini sınırlayan bulgu ve belirtilerin olması olarak tanımlanmakta olup epilepsinin semptomudur. Elektroensefalografi (EEG) serebral biyoelektriksel aktivitenin kaydedilmesidir. EEG'nin epilepsili hastaların tanı, nöbet sınıflaması ve tedavi takibinde kullanılan en önemli laboratuvar yöntemidir. Nöbetler ve epilepsiler parsiyel ve jeneralize olmalarına göre gruplara ayrılırlar. Epilepsili hastalarda yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörler nöbet sıklığı, yorgunluk ve depresyondur. Çalışmamızda EEG ve nöbet tiplerine göre yorgunluk ve depresyon arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya 173 Epilepsi hastası alındı. Hastalara Yorgunluk Şiddeti Ölçeği'nin (FSS), Beck Depresyon Ölçeği(BDS), Epworth Uykululuk Ölçeği (ESS) uygulandı. FSS ölçeği 4 ve üzeri olanlar yorgun olarak kabul edildi. Hastalar Beck Depresyon Ölçeğine göre normal, hafif, orta ve ileri evre olarak gruplandırıldı. Hastalar EEG ve nöbet tiplerine göre gruplara ayrılarak aralarındaki ilişki incelendi.

**Bulgular:** Hastaların yaş dağılımı 19 ile 70 olup yaş ortalaması 44,.67 idi. 98 kadın, 75 erkek hasta mevcuttu. Yorgunluk, depresyon ve uyku açısından anlamlı farklılık saptanmadı. EEG grubunda 115 hastanın sonuçları patolojik iken 58 hastanın normaldi. Nöbet tiplerine göre 39 hasta basit parsiyel, 96 hasta kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize, 38 hasta ise primer jeneralize idi. Fatigue grubunda tüm depresyon evrelerinde anlamlı ilişki saptandı.

**Sonuçlar:** Epilepsi hastalarında tekrarlayan nöbetlere bağlı olarak yaşam kalitesi düşebilmektedir. Yorgunluk, depresyon ve uyku bozuklukları yaşam kalitesini bozan en önemli faktörler olarak göze çarpmaktadır. Depresyon gelişen Epilepsi hastaları fatigue açısından değerlendirilmeli ve buna yönelik tedavi yöntemleri geliştirilmelidir



### COVID-19 OSTEOPOROZ TEDAVİ SEÇİMİNİ DEĞİŞTİRDİ Mİ?

SERDAR CEYLAN, BURCU BALAM DOĞU, MELTEM GÜLHAN HALİL,  
MUSTAFA CANKURTARAN

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

**Amaç:** COVID-19 pandemisi nedeni ile hastaların hastaneye ulaşmaları zorlaşmıştır. Bu nedenle hekimler de hastaların daha kolay ve daha az sıklıkta kullanabilecekleri ilaçları reçetelemeyi tercih etmeye başlamışlardır. Osteoporoz tedavisinde oral, subkutan ve intravenöz olarak seçenekler bulunmaktadır. Çalışmamızda pandemi döneminde osteoporoz ilaçlarının kullanımındaki değişikliklerin incelenmesi amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada hastane otomasyon sistemi kullanılarak çıkarılan ilaç raporları retrospektif olarak taranmıştır. Oral tedavilerden alendronat, ibandronat, risedronat; subkutan olarak kullanılan tedaviler denosumab ve teriparatid; intravenöz olarak kullanılan tedavi olarak ise ibandronat ve zoledronat raporları incelenmiştir. Tarama periyotları pandemi öncesi dönem için 01.04.2019-31.03.2020 ve pandemi dönemi için ise 01.04.2020-31.03.2021 olarak belirlenmiştir.

**Bulgular:** Pandemi öncesi ve pandemi sırasındaki 1 yıllık dönemlerde çıkan osteoporoz ilaç raporlanma sıklığı karşılaştırıldığında densomab haricindeki diğer ilaçların kullanım oranlarında azalma olduğu görülmektedir. Denosumab rapor oranı ise pandemi öncesi dönemde %17.1 iken pandemi döneminde %34.4'e yükselmiştir.

**Sonuç:** Denosumab kullanım oranı artarken diğer ilaçların kullanım oranının azaldığı görülmektedir. Hasta takibinin zorlaştığı bu dönemde ilaç kullanımını kolaylaştırma ve uyumunu arttırma düşüncesinin bu değişikliğe neden olduğu düşünülmekle birlikte denosumabın immünmodulator etkisi de göz önünde bulundurularak tedavi seçimleri yapılmalıdır.

**Tablo 1. Pandemi Öncesi Dönem ve Pandemi Dönemindeki Osteoporoz Tedavisi Seçimleri**

Tedavi seçenekleri	Pandemi Öncesi Dönem		Pandemi Dönemi	
	N	%	N	%
Alendronat	845	35.8	274	26.8
İbandronat	399	16.9	144	14.1
Risedronat	72	3.0	15	1.5
Zoledronat	559	23.7	208	20.3
Denosumab	403	17.1	352	34.4
Teriparatid	84	3.6	30	2.9
<b>Toplam</b>	2362		1023	

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 40

## AĞRIDA KOLLAJEN VE BENZERİ ÜRÜNLER

SERDAR CEYLAN

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

Kollajen, Yunancada yapıştırıcı anlamına gelen "kolla" kelimesinden köken almaktadır. Bağ dokuda yer alan kollajenler vücutta en çok bulunan proteinlerdir. Proteinlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadırlar. Son yayınlara göre 28 tipi vardır. Sarmal, lifli, uzun zincirli fibriler yapıda olanların yanı sıra ağsı yapıda olan tipleri de vardır. Tiplerine göre vücutta buldukları yerleri değişmektedir. Fibriler yapıdaki kollajenler olan tip 1 kollajen tendon, kemik, deri, ligamentler, kornea; tip 2 kollajen kırıkdağ, intervertebral disk, vitroz hümor; tip 3 kollajen damar, deri yapısında bulunurken ağdan oluşan tabakaya sahip tip 4 kollajen ise bazal membranların yapısında bulunmaktadır.

Yaşın artması, sigara kullanımı, aşırı ultraviyole ışına maruz kalma, aşırı karbonhidrat tüketimi gibi durumların etkilemesi sonucunda kollajen üretiminde azalma, yapısında hasar oluşması, yenilenmesinde azalma gibi sorunlar ortaya çıkmaktadır. Kollajen metabolizmasında meydana gelen bu olumsuz değişiklikler sonucunda deride yaşlanma, eklem hastalıkları, göz hastalıkları, saç dökülmesi... gibi sağlık sorunlarıyla karşı karşıya kalınmaktadır.

Eklem hastalıklarının en sık semptomlarından biri ağrıdır. Ağrı; hayat kalitesini etkileyen, uyku düzenini bozan, sedanter yaşamı tetikleyen önemli bir sağlık sorunudur. Eklem yapısında da bol miktarda kollajen bulunmaktadır. Diz eklem kırıkdağında tip 2, 9 ve 11 kollajen bulunurken menisküslerde tip 1, 2 ve 3 kollajen bulunmaktadır. Kollajenini eklem yapılarında bolca bulunması, metabolizma bozukluklarında eklem hastalıklarının ortaya çıkması gibi nedenlerle kollajenin eklem hastalıklarına bağlı ağrılarda kullanılabileceği fikri ortaya çıkmıştır.

Piyasadaki kollajen içeren ilaçlar birkaç kollajen tipini bir arada bulundurmanın yanı sıra birçok başka destek ürünü de içermektedirler. Tip 1, 2 ve 3 içeren ürünler bulunmaktayken yalnız tip 2 kollajen içeren preparatlar da bulunmaktadır. Destek ürün olarak vitamin C, metilsülfonilmetan, kondroitin sülfat, glukozamin sülfat, hyaluronik asit, akgünlük ekstresi, çinko, vitamin K, vitamin D, koenzim Q10, biotin içerebilmektedirler.

Kollajen ürünleri domuz, sığır, deniz ürünleri, tavuk göğsü gibi kaynaklardan elde edilmektedir. Domuz ve sığırdan yapılan üretimlerde enfeksiyon riski (domuz gribi, deli dana hastalığı gibi) bulunmaktadır. Bu nedenle tavuk sternumu ve deniz ürünleri kollajen üretiminin başlıca yapıldığı yerler olarak karşımıza çıkmaktadır. Kollajen ürünleri hidrolize ve denature olmayan olarak kategorize edilmektedir. Moleküler ağırlığı çok daha az olan hidrolize kollajen denature olmayan kollajene göre çeşitli avantajlara sahiptir. Bu avantajlar suda çözünür olması, film oluşturmaması, kolayca polimer oluşturabilmesi, yüksek törapatik etki, maliyet etkinlik, ekstrasyon prosedürünün daha kolay olması, daha iyi biyoyararlanım, kokusuz ve renksiz olması, daha az allerjen olmasıdır.

Kollajen ürünlerinin kullanımının güvenli olduğu çeşitli çalışmalar sonucunda gösterilmiştir. Bunlardan biri Bruyere ve ark. tarafından yapılmıştır. Elli yaş üstü 200 katılımcıya 12 gr/gün hidrolize kollajen ve plasebo ürünler 6 ay boyunca verilerek sonuçlar karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda da kollajen desteğinin güvenli olarak kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Osteoartrit eklem dejenerasyonuna bağlı olarak oluşan, ağrı ile seyreden, yaşın artması ile birlikte görülme sıklığı artan bir eklem hastalığıdır. Daha önce de belirtildiği üzere eklem yapısında yoğun kollajen bulunması nedeni ile kollajen desteği ile eklem sağlığının olumlu etkileneneceği düşünülmüştür. Hayvan deneylerinde oral olarak alınan kollajen hidrolizatın yaklaşık %90'ı emildikten sonra yaklaşık olara 6.saatte kanda zirve konsantrasyona ulaşmaktadır. On ikinci saat sonunda alınan kollajenin büyük bir miktarı kırıkdağ dokuya ulaşmaktadır. Yaklaşık olarak 11. günde kondrositlerde kollajen sentezi yüksek seviyelere ulaşmaktadır. Sugihara ve ark. tarafından beş katılımcı ile yapılan, 8 gr hidrolize kollajen tüketimi sonrasında 0.5, 1, 2, ve 4 saat sonra kan örneklerinin alınarak peptid yapı-

# SÖZEL BİLDİRİLER

larının incelendiği çalışmada ilgili peptid yapıların düzeyinin arttığı ve bu durumun kıkırdak yapısının korunmasına yardımcı olacağı öne sürülmüştür.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde kollajen ürünleri ile desteğin osteoartrit semptomlarına olumlu etki gösterdiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmaya çalışılsa da aksini iddia eden veriler de mevcuttur. Krug ve ark., Götz ve ark., Flechsenhar ve ark., Adam ve ark. tarafından yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda kollajen desteğinin ağrıyı azalttığı gösterilirken Zuckley ve ark., Moskowitz ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda ise ağrıda anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür. Liu ve ark. tarafından yapılan meta-analizde kısa veya orta süreli tip 2 kollajen ve hidrolize kollajen kullanımının ağrıyı anlamlı şekilde azalttığı görülmekteyken uzun süreli kullanımla ilgili hidrolize kollajenin ağrı üzerindeki olumlu etkilerinin ortadan kalktığı saptanmıştır. Tip 2 kollajenin uzun süreli kullanımı ile ilgili yeterli veri olmadığından analizinin yapılamadığı görülmüştür. Beş çalışmanın (dört çalışma hidrolize kollajen ile, bir çalışma denature olmayan kollajen ile) dahil edildiği bir başka meta-analizde ağrı, eklem sertliği ve fonksiyonel kısıtlılık değerlendirilmiştir. Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC) ve Vizüel Analog Skala (VAS) kullanılarak yapılan bu değerlendirmeler sonucunda ağrıda WOMAC'a göre anlamlı fark bulunmazken VAS'a göre ise ağrıda azalma görülmüştür.

Kollajen ürünlerinin osteoartritte görülen ağrıda faydalı olduğunu gösteren verilere rağmen rutin kullanımını önercek kadar kuvvetli değildirler. Güncel kılavuzlar osteoartrit tedavisinde kollajen ürünü kullanımını önermemektedir.

Spora bağlı eklem ağrılarında kollajen desteğinin etkilerini inceleyen iki çalışma bulunmaktadır. Bunlardan ilki Flenchsenhar ve ark. tarafından 100 atlet ile yapılan, kontrol grubunun bulunmadığı, egzersiz ilişkili eklem ağrısına 12 hafta boyunca 10 gr/gün hidrolize kollajen desteğinin etkisinin incelendiği çalışmadır. Bu çalışma sonucunda katılımcıların %78'inde semptomlarda iyileşme görülmüştür. İkinci çalışma ise Clark ve ark. tarafından 147 atlet ile yapılan, plasebo grubunun olduğu, egzersiz ilişkili eklem ağrısına 24 hafta boyunca 10 gr/gün hidrolize kollajen desteğinin etkisinin incelendiği randomize kontrollü çalışmadır. İstirahatte, yürürken, ayakta, ağırlık taşıırken eklem ağrısını anlamlı şekilde azalttığı görülmüştür.

Kollajenin eklem inflamasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. Oral alınan kollajen ürünü bağırsaklardan emilirken bir miktarı da mukoza ilişkili lenfoid doku ve Peyer plakları ile etkileşerek regulatuar T hücrelerinin aktivasyonuna neden olmaktadır. Regulatuar T hücrelerinin aktivasyonu ile çeşitli antiinflamatuvar yolaklar da aktive olmaktadır. IL-10 artarak IL-17'yi baskılamaktadır. IL-2'nin azalması ile birlikte yardımcı T2 ve T17 hücrelerin farklılaşması engellenmektedir. IL-4 ve TGF $\beta$  aktivasyonu da antiinflamasyona katkıda bulunmaktadır. Ayrıca peyer plaklarında tanınan ekzojen kollajen antijenlerinin inflamasyonu azaltması kıkırdakta bulunan endojen tip 2 kollajenin antijen olarak tanınmasının önlemektedir.

Kollajenin antiinflamatuvar etkileri göz önünde bulundurularak romatoid artrit tanılı hastalarda fayda sağlayabileceği düşünüülerek çalışmaları dizayn edilmiştir. Barnett ve ark. tarafından yapılan randomize, kontrollü çalışmada değişen dozlardaki tip 2 kollajen ve plasebo verilen romatoid artrit hastaları karşılaştırılmıştır. Hastalarda başlangıçta tip 2 kollajene karşı antikor olması kollajen desteğine yanıt verme oranını arttırdığı görülmektedir. 20 mcg/gün tip 2 kollajen desteğinin plaseboya göre sadece Paulus kriterlerinde fark yarattığı; Amerikan Romatoloji Derneği ve şiş-hassas eklem sayısında %30 azalma kriterlerinde azalma olmadığı görülmüştür. Daha yüksek dozlarda hiçbir kategoride fark bulunamamıştır. Woo tarafından yapılan derleme çalışmada da ise romatoid artritte kollajen ürünü kullanımının çelişkili olduğu belirtilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Ricard-Blum S. The collagen family. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011;3(1):a004978.
2. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K. Molecular Biology of The Cell. Garland Science; New York, NY, USA: 2002.
3. Bielajew, B.J., Hu, J.C. & Athanasiou, K.A. Collagen: quantification, biomechanics and role of minor subtypes in cartilage. Nat Rev Mater 2020; 5, 730–747.

# SÖZEL BİLDİRİLER

4. León-López A, Morales-Peñaloza A, Martínez-Juárez VM, Vargas-Torres A, Zeugolis DI, Aguirre-Álvarez G. Hydrolyzed Collagen-Sources and Applications. *Molecules*. 2019;24(22).
5. Oesser S, Adam M, Babel W, Seifert J. Oral administration of [<sup>14</sup>C] labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). *J Nutr* 1999;129:1891-5.
6. Oesser S, Seifert J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Res* 2003;311:393-9.
7. Bello AE, Oesser S. Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(11):2221-2232.
8. Porfírio E, Fanaro GB. Collagen supplementation as a complementary therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: a systematic review. *Rev. bras. geriatr. gerontol*. 2016; 19 (1).
9. Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(3):167-175.
10. García-Coronado JM, Martínez-Olvera L, Elizondo-Omaña RE, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop*. 2019;43(3):531-538.
11. K. Flechsenhar, D. Alf. Results of a Postmarketing Surveillance Study of Collagen Hydrolysate CH-Alpha®. 2005.
12. Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar KR, et al. 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(5):1485-1496.
13. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, Kothari SC, Downs BW, Fafard RD, et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *International journal of clinical pharmacology research*. 2002;22(3-4):101-10.
14. Barnett ML, Kremer JM, St Clair EW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with oral type II collagen. Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial [published correction appears in *Arthritis Rheum* 1998 May;41(5):938]. *Arthritis Rheum*. 1998;41(2):290-297.
15. Woo T, Lau L, Cheng N, Chan P, Tan K and Gardner A. Efficacy of Oral Collagen in Joint Pain - Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *J Arthritis* 2017; 6:2.

### OCRELİZUMAB TEDAVİSİ UYGULANAN MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA HEPATİT B PROFİLAKSİSİNE YÖNELİK TECRÜBELERİMİZİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÇİĞDEM DENİZ, AYSUN ÜNAL

TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, NÖROLOJİ AD, TEKİRDAĞ

**Amaç:** Okrelizumab tedavisi öncesinde, diğer B hücrelerini hedefleyen hastalık modifiye edici tedavilerde olduğu gibi, hepatit B virüsünün (HBV) reaktivasyonuna yol açabileceği düşünülerek profilaksi önerilmektedir. Bu çalışmada; okrelizumab tedavisi almakta olan Multipl Skleroz (MS) hastalarının retrospektif olarak aşılama öncesi ve aşılama sonrası hepatit B immün yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** MS tanısıyla takip edilmekte olan ve en az bir yıldır okrelizumab tedavisi alan 25 hastanın (19 Kadın, 6 Erkek) verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olgu rapor formuna demografik özellikler, hastalık seyir özellikleri, özürülük dereceleri ve kullandıkları hastalık modifiye edici ilaçlar kaydedilmiştir. Laboratuvar değerlendirme formunda takip süreçlerindeki Hepatit B serolojik özellikleri (HBsAg, Anti HBs, Anti HBcIgG), CD19/CD20 düzeyleri ve aşılama özellikleri kaydedilmiştir. Tüm hastaların takipleri enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji bölümleri ile ortak yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların 15'i SPMS, 7'si RRMS, 3'ü PPMS olarak değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması  $47,2 \pm 10,8$  (28-66) olarak saptandı. Okrelizumab öncesi EDSS ortalaması  $4,7 \pm 1,4$  (2-7), sonrası ortalama ise  $4,6 \pm 1,5$  (1-6,5) olarak tespit edildi. Tüm hastaların HIV ve HCV değerleri negatifti. Takip süreçlerinde karaciğer enzimlerinde yükselme ya da ilişkili bir komplikasyon izlenmedi.

Hastalardan dördünün öncesinde aşılı (anti-HBs pozitif) olduğu ve üçünün (3/4) anti-HBs değerinin  $>100$ , birinin anti-HBs değerinin  $> 10$  olduğu ve takip sürecinde antikor titrelerinde düşme olmadığı gözlemlendi. Anti-HBc Ig G düzeyi pozitif olan 7 hastaya Hepatit B reaktivasyonunu önlemek amacı ile profilaktik entakavir, tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate tedavilerinden biri verilmişti. Profilaktik tedavi başlanan hastaların altısında (6/7) HBsAg negatif, anti-HBs düzeyi pozitif, anti-HBc Ig G pozitif. Bir hastada (1/7) ise anti-HBs negatif, HBsAg ise önce pozitif, takibinde negatif saptanmıştı. HBV DNA değerleri negatif görülmüştü.

Anti-HBs antikor negatif olan 14 hastaya tedavi öncesi 0. ve 4.hafta hepatit aşılı yapılmış, 6.hafta anti-HBs antikor değerlendirilerek, okrelizumab tedavisi başlanmıştı. 6. ayda rapel aşı dozu uygulanmış ve takiplerde bakılan anti-HBs titrelerinde  $10^7$  un altında olanlara da ek rapeller uygulanmıştı. Takip süreçlerinde Hepatit B aşısı uygulanan 14 hastadan yedisinin (%50) anti-HBsAg düzeyinin pozitifleştiği ve  $10^7$  üzerine çıktığı saptandı. Yedi hastanın ise takip sürecinde anti HBs düzeyinin  $<10^7$  olduğu ve ek rapellerinin yapıldığı gözlemlendi. Ek rapeller sonrasında bir hastada anti-HBsAg düzeyinin pozitifleştiği ve  $10^7$  üzerine çıktığı, altı hastada ise antikor yanıtı gelişmediği saptandı. Aşılanan hastaların tümünün ortalama anti-HBs değeri: ise  $173,42 \pm 309,30$  (2-1000)  $10^7$ 'un üzeri antikor yanıtı olan 8 hastanın ortalama antiHBs değeri ise  $301,78 \pm 365,69$  (26,81-1000) tespit edildi.

**Sonuç:** Okrelizumab tedavisi uygulanan hastalarda Hepatit B aşılama sonrasında aşı yanıtlarının oluşması güç ve geç olabilir. Yüksek hastalık aktivitesine sahip hastaların erken dönemde belirlenerek HBV açısından taranması ve aşılama gerekli ise erken dönemde aşılama, B hücre tedavilerine geçiş sürecinde zaman kazandırıcı olacaktır.

### ÜRİNER İNKONTİNANSI OLAN KADINLARDA TRANS OBTURATOR TAPE (TOT) İLE BURCH OPERASYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

ÇAĞCIL YETİM, ALİ ULVİ HAKVERDİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM AD, MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ,  
HATAY

**Amaç:** Üriner İnkontinans (Üİ) tedavisinde hastalara uygulanan Burch Kolposüspanسیون ve TOT ameliyatlarının etkinlik, uygulanabilirlik, komplikasyon oranları ve hastaların yaşam kalitelerine olan etkileri yönünden literatür bilgisi eşliğinde birbirleri ile kıyaslanması.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya stres durumlarında idrar kaçırma şikâyeti ile başvuran, Stres üriner inkontinans(SÜİ)/ Mikst Üriner inkontinans(MÜİ) tanısı ile TOT operasyonu ve BURCH operasyonu planlanan 25'erli 2 hasta grubundan oluşan toplam 50 hasta katıldı.

Hastaların demografik özellikleri, inkontinans anketleri, yaşam kalite skorları İnkontinans Yaşam Kalitesi Ölçeği (I-QOL), İnkontinans ve Prolapsus Semptom Araştırması ( PSI ) ve Yaşam Kalitesi Skalası ( QOLS ), muayene bulguları, nörolojik değerlendirme (klitoral refleks, anal refleks ve öksürük refleksi), stres test, Q tip test, preop idrar kültürü, preop ve postop idrar tetkiki, preop ve postop hemoglobin düzeyleri, preop işeme sonrası rezidüel volüm, postop hastanede kalış süreleri, postop mesane kateterizasyonu süreleri, ultrasonografi, kullanılan tape ve diğer materyaller, operasyon tipleri ve süreleri kaydedildi. TOT prosedürü I-STOP® ((Polypropylene non-absorbable monoflaman makropor tape ) CL medical) ile Delorme'nin tarif ettiği şekilde dıştan içe tekniğiyle uygulanırken, BURCH operasyonunda Petri'nin tarif ettiği şekilde yapıldı. MÜİ tanısı alan hastalardan urge inkontinansı ağırlıklı olan hastalar, diyabetli hastalar ve nörolojik defisiti olan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Hastalar taburcu olduktan sonra, 6 ile 24 ay arasında, ortalama  $16,68 \pm 5,76$  ay boyunca düzenli aralıklarla stres test, hasta şikâyetleri, yaşam kalite skorları, işeme sonrası rezidüel volüm ve komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra, gruplar arasında operasyon öncesi ve sonrası değişimin yüzde olarak karşılaştırılmasında Bonferroni düzeltilmeli Friedman ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Operasyon öncesi ve sonrası mutlak değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square test ve Fisher's exact test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı 50 idi. Hastaların 37 tanesinde(%74) SÜİ saptanırken, 13 hastada (%26) MÜİ saptandı. Hastaların yaşları 27 ile 70 ( $47,42 \pm 9,48$ ) arasında olup sırasıyla; TOT grubunda 32 ile 70 ( $49,4 \pm 10,73$ ) arasında ve BURCH grubunda 27 ile 63 ( $45,44 \pm 7,77$ ) arasında idi. BURCH'te operasyon süresi ortalama  $36,66 \pm 9,24$  dk. olup TOT'dan daha uzundu. Peroperatif BURCH hastalarının 3'ünde kanama rastlanırken TOT grubunda herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı. Postop hemoglobin düşüşü BURCH grubunda ortalama  $16,15 \pm 6,73$  ve TOT grubunda ortalama  $14,61 \pm 8,33$  olup her iki grupta ortalama hgb düşüşleri benzerdi. Her iki operasyon grubunun preop rezidüel idrar miktarı ile postop rezidüel idrar miktarı arasında ortalama  $57,63 \pm 235,58$  artış olup postop RV artış oranları benzerdi. Ameliyat süreleri TOT vakalarında ortalama  $20,03 \pm 2,83$  dk ve Burch vakalarında ort. $36,66 \pm 9,24$  dk olup TOT operasyonları BURCH'e göre daha kısa sürmüştür. Ameliyat sonrası mesanede kateter kalış süresi TOT grubunda ortalama  $40,64 \pm 21,63$  saat iken BURCH grubunda ortalama  $28,44 \pm 14,28$  saat idi. TOT hastalarında daha uzun süre kateterizasyon uygulanmıştı. Hastaların hastanede kalış süreleri TOT grubunda ortalama  $2,23 \pm 1,01$  gün ve BURCH grubunda ortalama  $2,54 \pm 0,59$  gün idi. BURCH grubunda hastanede kalış süresi daha uzundu. Postop komplikasyon oranlarına baktığımızda TOT uygulanan 12

# SÖZEL BİLDİRİLER

(%48) ve BURCH uygulanan 5 (%20) hastada postoperatif komplikasyon görülmüştür. Operasyonların komplikasyon oranları benzerdi.

Yaşam kalite değerlendirmesinde TOT ve BURCH grubunda (I-QOL) değerlerinde anlamlı düzelme saptanmıştır ve değişim yüzdeleri birbirine benzerdir. ( PSI )-( QOLS ) anketlerinde her iki operasyonun yaşam kalitesine etkileri karşılaştırıldığında düzelme oranlarının birbirine yakın olduğu görülmüştür. Ameliyat gruplarının subjektif başarıları karşılaştırıldığında, TOT grubunda %88 olup BURCH grubunda %80 idi ve sonuçlar birbirine yakındı. Hastaların objektif iyileşme oranları incelendiğinde; TOT hastalarında %84 başarı ve BURCH hastalarında %80 başarı bulunmuş olup sonuçlar karşılaştırıldığında objektif başarı oranları birbiri ile benzerdir.

**Sonuç:** BURCH operasyonu ile ilgili çalışmalarda takip süresinin farklı olması, başarının değerlendirildiği kriterlerin farklı olması, hasta popülasyonlarının farklı olması, modifiye tekniklerin kullanılması ve farklı sütür materyallerinin kullanılması standardizasyonu güçleştiren faktörlerden bazılarıdır. Yöntemin kısa dönemdeki başarı oranları %71-94 arasında değişmektedir [2,3,4,13,14,15]. Bu çalışmada BURCH hastalarımızın ameliyat sonrası objektif kür oranı %80 olup literatürdeki başarı oranlarıyla benzerlik göstermektedir. Burch ameliyatının uzun dönem başarı oranları %33-93 arasında değişmektedir [12,16,17,18]. Takip süresi başarı oranını etkileyen önemli bir faktördür. Amerikan Üroloji Derneği inkontinans çalışmalarını değerlendirdiği ve objektif sonuçlar çıkardığı 1997 yılındaki panelde en az beş yıllık takip önermektedir. Aynı panelde retropubik askı operasyonları, diğer tekniklerle karşılaştırılmış ve sling ile birlikte, uzun dönemde, kolporafi anterior-Kelly-Kennedy ve iğne tekniklerinden daha başarılı olduğunu, fakat morbidite oranının (üriner retansiyon ve iyileşme süresi bakımından) diğer ameliyatlardan biraz fazla olduğunu bildirmiştir [5]. BURCH ameliyatının başarısı rekürren hastalarda daha düşüktür. Vajina ön duvarı, üretra ve mesane pubise yapışık, vajinada yoğun skar dokusu bulunan hastalarda vajina ön duvarını ve mesane boynunu serbestleştirerek yukarı çekmek zordur. Bu yüzden bu hastalara Burch ameliyatı yapılmamalıdır. Stanton ve Cardozo [2] primer olgularda %96, rekürren hastalarda %77 başarı oranı bildirmiştir. Demirci ve ark. [19] 29 rekürren olguda başarı oranını %28 bulmuşlardır. Histerektominin üriner inkontinans operasyonları üzerine etkileri tartışmalıdır. Sand ve ark. [1] daha önce geçirilmiş histerektominin inkontinans cerrahisinde başarısızlık oranını arttırdığını iddia etmişlerdir. Green [6] inkontinans cerrahisine histerektominin eklenmesinin cerrahi başarıyı arttırdığını ileri sürmüştür. Stanton ve Cardozo [2], Langer ve ark. [7], Van Geelen ve ark. [10], Meltomaa ve ark. [11] Burch ameliyatına histerektomi eklense de eklenmese de sonuçların aynı olduğunu bildirmişlerdir. Menopozda olan ve hormon replasman tedavisi almayan hastaların operasyondan önce lokal östrojen preparatları kullanmaları önerilmektedir. Bu şekilde vajina frajilitesi azaltılmakta ve operasyon kolaylaşmaktadır [7]. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda ve obez hastalarda ameliyatın başarı oranı düşük olmaktadır.

TOT grubunda ise birçok seri stres üriner inkontinansın tedavisinde TOT prosedürü için benzer başarı oranları bildirmiştir [Delorme ve ark., 2004; DeTayrac ve ark., 2004; Dietz ve ark., 2004; Spinosa ve Dubuis, 2005]. Costa prospektif çok merkezli bir çalışmada 165 hastada TOT operasyonu sonuçlarını ve komplikasyonlarını araştırmıştır [9]. Hastaların %82,2'sinde şifa, %6,8'sinde belirgin iyileşme, %9,5'inde başarısızlık tespit edilmiştir. DeTayrac ve ark. TOT prosedürünün 1 yıllık takipte kür oranını %84 olarak yayınlamışlardır [8]. Mellier ve ark. TVT ve TOT'un başarı oranlarını karşılaştırdığı çalışmada; TVT'nin kür oranının %90, TOT'un ise %95 olduğunu yayınlamışlardır. Bu çalışmada TOT hastalarının ameliyat sonrası objektif kür oranı %84 olup literatürdeki başarı oranlarıyla benzerlik göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada TOT ve BURCH operasyonlarının ameliyat sonrası objektif iyileşme sonuçları birbirine benzer bulunmuştur.

TOT ve BURCH operasyon grupları I-QOL anketlerindeki preop ve postop 12.ay değerlerindeki yüzdelerdeki değişim farkına göre karşılaştırdıklarında; I-QOL için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiş olup, PSI-QOLS anketlerindeki değişimde de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Sonuçta her iki gruptaki hayat kalitesindeki düzelme oranları birbirine benzerdir.

Bunların dışında TOT operasyonunun BURCH'e göre bazı avantajları olup bunlardan tekrar özet olarak bahsedecek olursak; TOT'un yaşlı ve obez hastalara uygulanabilmesi, daha evvel bakışa inkontinans ameliyatı geçirmiş olan

# SÖZEL BİLDİRİLER

hastalara uygulanabilmesi, diğer jinekolojik ameliyatlara rahatlıkla kombine edilebilmesi gibi avantajları vardır. Bunların yanı sıra ameliyat süresinin kısa oluşu, işlemin uygulama kolaylığı, kısa süreli kateterizasyon ve hospitalizasyon gerektirmesi, düşük komplikasyon oranı gibi avantajları da vardır. Regional anestezi ile uygulanabilmesi, cerraha kontinansın sağlanıp sağlanmadığını kontrol etme olanağında sağlamaktadır.

**Üi hastalarında** detaylı ürojinekolojik değerlendirmeler sonucu inkontinansın altında yatan patofizyolojinin ve inkontinans tipinin belirlenmesi kadar cerrahi tedavi düşünülen olgularda seçilecek cerrahi tipine karar vermek de başarıya ulaşmak için bir o kadar önemlidir.

TOT ameliyatı kadında stres üriner inkontinansın cerrahi tedavisinde etkin bir yöntem olmasının yanı sıra; yüksek başarı oranları, öğrenme ve uygulama kolaylığı, komplikasyon ve morbidite oranının düşük olması ve diğer avantajları nedeniyle, primer ya da nüks SÜİ tedavisinde tercih edilebilecek bir yöntemdir. BURCH Kolposüspansiyonu daha önce inkontinans cerrahisi geçirmemiş, obez olmayan ve TipIII inkontinansı bulunmayan stres inkontinanslı kadınlarda rahatlıkla uygulanabilen bir ameliyattır. Ayrıca ek bir pelvik girişim gerektiren hastalarda ilk tercih edilen yöntemlerden birisidir. Başarı oranları TOT ile benzerdir.

## KAYNAKLAR

1. Sand PK, Bowen LW, Panganiban R, Ostergard DR. The low pressure urethra as a factor in failed urethropexy. *Obstet Gynecol* 1987; 69:399-403.
2. Stanton SL, Cardozo LD: Results of the colposuspension operation for incontinence and prolapse. *Br J Obstet Gynecol* 1979; 86: 693-697.
3. Galloway NTM, Davies N, Stephanson TP. The complications of colposuspension. *Br J Urol* 1987; 60:122-124.
4. Cardozo L, Cutner A. Surgical management of incontinence. *Cont Rew Obstet Gynecol* 1992; 4: 36-41.
5. Leach GE, Dmochowski RR, Appell RA, et al. Female stress urinary incontinence clinical guidelines panel summary report on surgical management of female stress urinary incontinence. *J Urol* 1997;158:875-80.
6. Green TH Jr: The problem of urinary stress incontinence in the female: an appraisal of its current status. *Obstet Gynecol Surv.* 1968; 23: 603-634.
7. Langer R, Golan A, Ron-El R, et al. Colposuspension for urinary stress incontinence in premenopausal and postmenopausal women. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171: 13.
8. DeTayrac R, DeYeux X, Droupy S, Chauveaud-Lambling A, Calvanese- Benamour L, Fernandez H. A prospective randomized trial comparing tension-free vaginal tape and transobturator suburethral tape for surgical treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 90: 602-608
9. Costa P, Ballanger P, Grise P, Delmas V, Droupy S, Assenmacher C, Monneins F. Trans- obturator tape ( T.O.T.) for female stress urinary incontinence: preliminary results of a prospective multicenter register.
10. Van Geelen JM, Theeuwes AGM, Eskes TKAB, Martin CB. The clinical and urodynamic effects of anterior vaginal repair and Burch colposuspension. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 414-144.
11. Meltomaa SS, Haarala MA, Taalikka MO, Kiilholma PJA, Alanen A, Makinen JI. Outcome of Burch retropublic urethropexy effect of concomitant abdominal hysterectomy: A prospective long-term follow-up study. *Int Urogynecol J.* 2001; 12:3-8.Christensen H, Layburn C, Eickhoft JH, Frimodtmoller C. Long-term result of
12. the Stamey bladder neck suspension procedure and of the Burch colposuspension. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31: 349-353.
13. Guner H, Ahmet S, Nas T, Yıldırım M. Surgical treatment alternatives in stress incontinence. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 52: 255-258.
14. Demirci F, Kuyumcuoglu U, Eren S, Kekovalı M, Sofuoglu K, Kolankaya A. Comparison of preoperative and postoperative urethrovesical junction mobility in cases that were operated with anterior colporrhaphy and Burch Techniques. *It J Gynaecol Obstet* 1996; 8: 59-66.
15. Chen HY, Lin WC, Tsai HD. The mechanism of succesfull colposuspension in genuine stress incontinence. *Chung Hua I Hsu eh Tsachih.* 1998; 61: 146-50.
16. Kulseng-Hanssen, Berild GH. Subjective and objective incontinence 5 to 10 years after Burch colposuspen-



# SÖZEL BİLDİRİLER

sion. Neurourol Urodynam 2002: 21: 100-105.

17. Liapis A, Bakas P, Creatsas G. Burch colposuspension and tension free vaginal tape in the management of stress urinary incontinence in women. European Urology 2002: 41:469-473.
18. Tegerstedt G, Sjoberg B, Hammarström M. Clinical outcome of abdominal urethropexy-colposuspension: a long-term follow up. Int Urogynecol 2001: 12: 161-165.
19. Demirci F, Yucel O, Eren S, Alkan A, Demirci E, Yıldırım U. Long term results of Burch colposuspension. Gynecol Obstet 2001: 51: 243-247.

### BİTKİSEL(!) İLACIN KESİLMESİ SONRASI GELİŞEN SEKONDER ADRENAL YETMEZLİK VAKASI

İREM KIRAÇ UTKU, ÖZGÜR YILMAZ

KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**Giriş:** Günümüzde bitkisel ve gıda takviyesi ürünlerine artan bir ilgi söz konusudur. Reçeteli ilaçların aksine, bu tarz ürünlerin doğal kökenli oldukları düşüncesiyle, zararsız oldukları ve yan etkileri olmadığı fikri kabul görmektedir. Tarım ve Orman Bakanlığı kontrolünde olmakla birlikte bu ürünler arasında da kaçak ve kontrolsüz ürünlere rastlanmaktadır. İnternet ve market satışları hastaların ürünlere ulaşımını kolaylaştırmıştır. Bitkisel olduğu iddia edilen bu ilaçlarda, bitkinin özütlenmesi veya kurutulup toz hale getirilmesi ile elde edilen karışıma ek dışarıdan ilave edilmiş etken maddelere de rastlanmaktadır. Litertürde iştah kapatma, kilo verdirme vaadiyle satılan ilaçların içinde sibutramine, kilo aldırma vaadi ile satılan ilaçların içinde ise kortikosteroide rastlanmıştır. Biz bu olguda bitkisel adı altında kilo aldırma vaadi ile internet satışı olan bir ilacın uzun süre kullanılıp stoplanması ardından gelişen adrenal yetmezlik vakasını sunacağız.

**Olgu:**19 yaş kadın hasta, acil servisimize bayılma şikayeti ile getirilmiş olup özgeçmişinde bilinen hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenede bilinç kapalı olup TA: 80/50mm/Hg, nabız: 120/dk, ölçülen kan şekeri 25mg/dl saptandı. Hipoglisemi acil tedavisi yapıldıktan sonra bilinci açılan hasta tetkik ve tedavi amaçlı iç hastalıkları servisine interne edildi. Hastanın anamnezi derileştirildiğinde kilo almak amacı ile internette satılan Bombax isimli bitkisel bir besin takviyesini 6 ay boyunca kullandığı, 1 aydır kullanmayı bıraktığı öğrenildi. Bunun dışında kullandığı herhangi bir ilaç olmadığı öğrenildi. Ürünün içerik listesi; Kudret Narı Meyvesi, %25 Kakao , Polen , Kına, Propolis, Keçi Boynuzu,Üzüm Çekirdeği,Amber Karışık Meyve ve Sebze ekstresi (Patates, muz, üzüm, elma, portakal) olarak belirtilmişti. Hastanın tetkiklerinde sabah kortizolü 1.24 ug/dl, ACTH: 1<pg/ml olarak saptandı. ACTH uyarı testi yapılan hastanın 30, 60, 90. dakikalarda kortizol düzeyi 18 ug/dl üzerine çıkmadı. Hastanın kullandığını belirttiği bitkisel takviyenin içeriğini öğrenmek amacı ile Tarım ve Orman Bakanlığı ile iletişime geçtik. 15.05.2019 tarihinde bakanlığın yaptığı kontrollerde bombax isimli gıda takviyesi dexametazone etken maddesine rastlandığına dair cevap aldık. Hasta endokrin ve metabolizma uzmanımıza danışılarak 2 gün iv streoid sonrası oral tedavi ile poliklinik kontrol önerilerek taburcu edildi.

**Tartışma:** Kortikosteroidin uzun süreli kullanımı hipotalamo- hipofizer- surrenal eksenini baskıladığından, ani kesilmesi ya da hızlı azaltılması eksenin kendini toparlamasına imkan tanımadığı için surrenal yetersizliğe neden olur. Bu sürecin ne kadar olduğu, bireysel duyarlılığa göre değişkenlik gösterir. Hastamızda 6 ay boyunca bilinçsiz olarak dexametazon kullanımı olduğu için ilacın ani kesilmesi ile adrenal yetersizlik bulguları gelişmiştir. İlginç olarak hastaya durum aktarıldığında kullandığı ürünün tamamen bitkisel olduğu ve zararsız olduğu konusunda inancı kırılmadı. Bakanlık belgelerine rağmen ikna edilemedi. İlaça olan güveni tam olduğundan ilk anamnez alınması sırasında ilaç bilgisine ulaşmamız da oldukça zaman almıştı.

Biz bu olguyu, tamamen bitkisel ürün, doğal ürün, alternatif tedavi ürünü, gıda takviyesi... vs isimleri ile belirli bir standart üretim prosedürü olmaksızın üretilen, belirtilen içerik dışında etken madde içeren, bilinçsizce kullanıma açık bu tarz ürünlere karşı farkındalık oluşturmak amacı ile sunduk. Hastaların kullandıkları takviye ilaçlar ile ilgili şüphe duyuluyor ise gerek tarım orman bakanlığını direk arayarak, gerekse çimer üzerinden başvuru ile içerik bilgisine ulaşılabilir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

Resim 1: Bakanlık tarafından ulaştırılan belge :

Bitkimix Uğur NAR Amasya	Kudret Narlı Bitkisel Karışım  (İlaç Etkin Maddesi/ Dexamethasone)	Bombax	15.05.2019
-----------------------------	---	--------	------------

### TİROİD HASTALIĞI OLAN GEBE KADINLARDA KARACİĞER VE BÖBREK FONKSİYONLARININ KİM-1 VE İL-1 BETA İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

EMEL SAĞLAM<sup>1</sup>, BENNUR ATAY<sup>2</sup>, CEREN GÜR<sup>1</sup>, SAADET PİLTEN<sup>3</sup>,  
VUSALE GÖZÜTOK<sup>4</sup>, AHMET ENGİN ATAY<sup>1</sup>

1. BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ, İSTANBUL, TURKEY
2. ACIBADEM BAKIRKÖY UNİVERSİTE HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI VE NEFROLOJİ BÖLÜMÜ, İSTANBUL, TURKEY
3. BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, BİYOKİMYA BÖLÜMÜ, İSTANBUL, TURKEY
4. BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, AİLE HEKİMLİĞİ BÖLÜMÜ, İSTANBUL, TURKEY

**Giriş:** Gebelik, artan proinflatuar marker seviyeleri ile prezente olan düşük dereceli bir inflamatuar durum olarak kabul edilir. İnflamasyon ve böbrek hasarı arasındaki iyi bilinen ilişkiye rağmen, tiroid hormonu değişikliklerinin inflamasyon ve akut böbrek hasarı üzerindeki rolüne ilişkin veriler hâlâ eksiktir.

**Amaç:** Biz bu çalışmamızda hipotiroid, normotiroid veya hipertiroid olan gebelerde böbrek hasar molekülü-1 (KİM-1) ve interlökin (İL) -1B'nin böbrek ve karaciğer hasarı ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

**Materyal-Metod:** Tiroid dışında ek hastalığı olmayan toplam 77 gebe çalışmaya alındı. Serum KİM-1 ve İL-1B seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

**Bulgular:** Normotiroid, hipertiroid ve hipotiroid gebeler arasında kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), serbest T4, anti-TG, anti-TPO ve plateletkrit (PCT) düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar vardı (p = 0.018, p = 0.032, p = 0.011, p = 0.001, p = 0.003 ve p = 0.016; sırasıyla). Hipotiroid grubundaki ortalama kreatinin düzeyleri hipertiroid grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p = 0.015). Hipotiroid grubunun ortalama AST ve PCT seviyeleri normotiroid grubundan oldukça yüksekti (p = 0.024 ve p = 0.014; sırasıyla). Korelasyon analizinde tüm gebelerde yaş, KİM-1 ve İL-1B ile anlamlı korelasyon gösteren tek parametreydi (p = -0.024 ve p = -0.018; sırasıyla). Hipotiroidili gebe grubunda KİM-1, kreatinin düzeyleri ve yaş ile koreleydi (p = 0.037 ve p = 0.022; sırasıyla).

**Sonuç:** Hipotiroidili gebelerde KİM-1 düzeyi akut böbrek hasarını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek hasar molekülü-1; gebelik; interlökin; tiroid disfonksiyonu

### SEPTİK ŞOK VE OBEZİTE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

OKTAY HALİT AKTEPE<sup>1</sup>, ARZU TOPELİ İSKİT<sup>2</sup>

1. BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, MEDİKAL ONKOLOJİ BİLİM DALI
2. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, YOĞUN BAKIM BİLİM DALI

**Giriş:** Sepsis enfeksiyona uygunsuz immün yanıt sonucu meydana gelir. Bundan dolayı, sepsis yoğun bakım hastalarında en sık mortalite nedenlerinden biridir. Sepsis mortalitesinde yaşlılık, erkek cinsiyet, siyah ırk, kronik hastalıkların sayısı ve ciddiyeti gibi birçok faktör rol oynamaktadır. Ayrıca hastanın vücut kitle indeksinin (VKİ) de bu nedenlerden biri olabileceği düşünülmekle birlikte VKİ ve sepsis ve septik şok arasındaki ilişki net değildir. Leptin yağ dokusundan salınan bir hormondur ve düzeyi yağ dokusu miktarıyla doğru orantılıdır. Bu çalışmada, septik şok hastalarının VKİ'leri ve leptin düzeyleri ile mortaliteleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne Eylül 2014-Ocak-2016 tarihleri arasında yatan ve "surviving sepsis" kılavuzuna göre septik şok tanısı alan erişkin hastalar alındı. Hastalar septik şok tanısı aldıktan sonra 09.00'da leptin örneği alındı. Leptinle birlikte hastaların tüm demografik ve laboratuvar verileri prospektif olarak kayıt edildi. Sağlıklı kişilerdeki leptin düzeyini belirlemek için kontrol grubu oluşturuldu. Hastalar ve kontrol grubu VKİ'lerine göre (WHO obezite sınıflaması) 5 grupta (Grup 1: <18,5 kg/m<sup>2</sup>, Grup 2: 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>, Grup 3: 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>, Grup 4: 30-39,9 kg/m<sup>2</sup>, Grup 5: ≥40 kg/m<sup>2</sup>) değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 52 septik şok hastası ve 27 kontrol grubu sağlıklı kişi dahil edildi. Değerlendirilen hastaların yaşlarının ortanca değeri 68 (19-88) ve VKİ ortanca değeri 25,9 kg/m<sup>2</sup> (16,5-48,98) idi. 28 günlük sağkalım analizinde 27 hasta öldü. Yaşayan hastalar ölen hastalardan daha düşük VKİ'ye sahipti ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi [25,09 (17,7-35,15); 26,36 (16,50-48,98), p=0,323]. Hastaların leptin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı şekilde daha düşük bulundu [0,225 ng/ml (0,1-54,5), 4 (0,1-22,8), p<0,001]. Leptin düzeyi ile VKİ arasında tüm hasta ve kontrol grubunda istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı (n=79, r=0,49, p<0,001). Yaşayan ve ölen grupta leptin düzeyleri benzerdi [0,170 (0,01-11), 0,260 (0,01-54,5), p=0,486].

**Sonuç:** Düşük leptin düzeyleri kritik hasta grubunda sepsis ve septik şok için diagnostik bir belirteç olabilir. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Yoğun bakım, septik şok, obezite, leptin, mortalite

#### 1. Giriş:

Sepsis, kanıtlanmış veya şüphelenilen enfeksiyon durumuna uygunsuz sistemik inflamatuvar cevabın eşlik etmesi olarak tanımlanır. Sepsis ile birlikte organ disfonksiyonunun olması ciddi sepsis olarak ve yeterli sıvı ve vasopressör tedavisine yanıtız durum ise septik şok olarak tanımlanmaktadır [1]. Sepsis sıklıkla ölümcül olan, mortalitesi %20-50 arasında değişen bir sendromdur [2]. Yaşlılık, erkek cinsiyet, siyah ırk, kronik hastalık sayısı ve derecesi, ciddi sepsis için risk faktörleridir [3]. Ayrıca hastanın vücut kitle indeksinin de (VKİ) bu faktörlerden biri olabileceği düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan birçok gözlemsel çalışmada artmış VKİ'ye ve obeziteye sahip hastaların sepsis ve septik şokta, daha düşük VKİ'ye sahip olanlara göre daha düşük mortaliteye sahip olduğu bulunmuştur [4, 5]. Bu durum obezite paradoks olarak tanımlanmaktadır.

Obezite septik şok paradoksuna ilişkin çok az çalışma bulunmaktadır ve yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Önemli morbidite ve mortalite nedeni olan obezitenin prevalansı gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada hızla artış göstermektedir. Obezitenin tanımlanması ve sınıflandırılması için DSÖ'nün VKİ (Vücut Kitle İndeksi) değer aralıkları kullanılmaktadır. VKİ bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine

# SÖZEL BİLDİRİLER

bölünmesiyle elde edilen bir değerdir (WHO, 2000). Obezite kronik bir inflamasyon durumu olarak tanımlanabilir ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir. Adipositlerden salgılanan sitokinlerin düzeyi (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ), VKİ ile orantılıdır. Bu bulgular, obez hastaların sepsis geliştiğinde obez olmayan hastalara göre farklı bir sistemik inflamatuvar yanıt geliştirdiğini düşündürmektedir [6, 7]. Leptin, yağ dokusundan sentezlenen ve düzeyi yağ dokusu ile orantılı olarak artan, peptid yapıda bir hormondur [8]. Leptin, immün ve endokrin sistem üzerinde birçok fonksiyonu olan bir sitokindir [9]. Yüksek leptin düzeyleri ile azalmış IL-6, septik şok mortalitesi açısından prognostik ve prediktif değer taşımaktadır [10]. Çalışmamızda obezitenin septik şok hastalarında mortalite üzerine etkisini ve obezite paradoksunda yağ dokuda sentezlenen leptinin etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

## 2. Gereç ve Yöntem:

Çalışmaya dahil olan hastalar ve kontroller DSÖ'nün VKİ değer aralığına göre 5 gruba ayrıldı (Grup 1: VKİ <18,5 kg/m<sup>2</sup>, Grup 2: VKİ: 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>, Grup 3: VKİ:25-29,9 kg/m<sup>2</sup>, Grup 4:VKİ: 30-39,9 kg/m<sup>2</sup>, Grup 5: VKİ  $\geq$ 40 kg/m<sup>2</sup> ). Septik şok tanısı alan hastalarda rutin olarak bakılan hemogram, kreatinin, albümin, prokalsitonin, CRP, arteriyel kan gazı örneğinin ilk 24 saatteki, ikinci ve üçüncü gün değerleri kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, boy (konvansiyonel yöntemler kullanılarak ölçüm yapıldı), vücut ağırlığı (VIKING marka kaldıraç ile ölçüm yapıldı), VKİ (vücut ağırlığı/boyun karesi), APACHE II ve SOFA skorları, sepsis kaynağı, sepsis nedeni, ko-morbiditeleri, kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, sepsis tedavisine uygun verilen sıvılar ve vazoaaktif ilaçlar ve dozları, mekanik ventilatör ihtiyacı olanların mekanik ventilatörde kalma süreleri kayıt edildi. Katılımcıların bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra septik şok tanısı aldığı gün veya tanıyı izleyen sonraki gün sabah 09.00'da leptin çalışılmak üzere 2-4 cc kanları aşağıda açıklandığı şekilde biyokimya tüpüne alınıp santrifüj edilerek çalışma zamanına kadar uygun şartlarda saklandı.

Septik şok tanısı alan hastalardan sarı kapaklı, jelli biyokimya tüplerine (Becton, Dickinson and Company, UK) alınan venöz kan örnekleri Hacettepe Hastaneleri Merkez Laboratuvarına transfer edildi. Tüpler 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serum örnekleri ependorf tüplere aktarıldı ve çalışma zamanına kadar -80°C'de saklandı. Serum leptin düzeyleri, "Diasource KAP2281" kullanılarak, "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" (ELISA) yöntemi ile çalışıldı ve sonuçlar ng/ml olarak verildi.

İstatistiksel analizde; kategorik, nominal ve sayısal veriler için ortanca (minimum-maksimum) değerler alındı. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grupların tekrarlayan ölçümlerinde Wilcoxon testi kullanıldı. Bağımsız ikiden fazla grup verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi uygulandı. İkiden fazla bağımsız grubun çoklu ölçüm değerlendirmesi için generalize lineer metod repeated measurement testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Hastaların 28 günlük mortalite analizi için Kaplan Meier sağkalım analizi kullanıldı. İstatistik anlamlılık p <0,05 olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 23 (Armonk, NY) sürümü kullanıldı.

Bu çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından incelenmiş, GO 14/475 proje numarasıyla 17.09.2014 tarihinde onaylanmıştır

## 3. Bulgular

### 3.1. Hasta Özellikleri

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatan ve septik şok tanısı alan hastalarda çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 52 hasta değerlendirildi. 52 hastadan 25'i erkekti. Bu hastaların ortanca VKİ değerleri ve yaşlarıyla benzer değerlere sahip 27 sağlıklı kişi kontrol olarak çalışmaya dahil edildi. 28 günlük izlemde hastalardan 27'si öldü. Hastaların hastanedeki tüm izleminde ise 36 hasta öldü. 28 günlük izlemde yaşayan ve ölen hastaların demografik bilgileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Değerlendirilen hastaların yaşlarının ortanca değeri 68 (19-88) ve VKİ ortanca değeri 25,9 kg/m<sup>2</sup> (16,5-48,98) idi. Hastaların VKİ dağılımına bakıldığında; 6 (%11,5) hastanın VKİ'si <18 kg/m<sup>2</sup>, 14 (%26,9)'ünün VKİ'si 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> arasında, 19 (%36,5)'unun VKİ'si 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> arasında, 10 (%19,2)'ünün VKİ'si 30-39,9 kg/m<sup>2</sup> arasında ve 3 (%5,8)'ünün VKİ'si  $\geq$ 40 kg/m<sup>2</sup> idi. Sağ kalan ve ölen hastaların VKİ ortanca değerleri [25,09 kg/m<sup>2</sup> (17,7-35,15) vs. 26,36 kg/m<sup>2</sup> (16,50-48,98)] istatistiksel olarak benzer bulundu (p= 0,323). Morbid obez olan 3 hastanın hepsi 28 günlük izlemde öldü.

# SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 1 Hasta özellikleri

DEMOGRAFİK VERİLER*	Toplam Hasta Sayısı (n=52)	Sağ (n=25)	Ölü (n=27)	p Değeri
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	25 (%48)	15 (%60)	10 (%37)	0,101
<b>Yaş (ortanca)</b>	68 (19-88)	67 (20-88)	71 (19-88)	0,728
<b>VKİ (ortanca)</b>	25,9 (16,5-49,0)	25,1 (17,7-35,2)	26,4 (16,5-49,0)	0,323
<b>VKİ grup &lt;18,5</b>	6 (%11,5)	3 (%12)	3 (%11,2)	
<b>18,5-24,9</b>	14 (%26,9)	8 (%32)	6 (%22,2)	
<b>25,0-29,9</b>	19 (%36,5)	9 (%36)	10 (%37)	
<b>30,0-39,9</b>	10 (%19,2)	5 (%20)	5 (%18,5)	
<b>&gt;40</b>	3 (%5,8)	0 (%0)	3 (%11,1)	
<b>APACHE II</b>	28,5 (11-45)	28 (11-40)	29 (11-45)	0,203
<b>CHARLSON</b>	4 (0-10)	4 (1-9)	4 (0-10)	0,882
<b>Sepsis Nedeni**</b>				
Pnömoni	36 (%69,2)	22 (%88)	14 (%51,8)	
Ürosepsis	6 (%11,5)	0	6 (%22,2)	
Peritonit	3 (%5,7)	1 (%4)	2 (%7,4)	
YDE	4 (%7,6)	2 (%8)	2 (%7,4)	
İA Nedenler	3 (%5,7)	2 (%8)	1 (%3,7)	
Diğer	5 (%9,6)	2 (%8)	3 (%11,1)	
<b>Komorbidite***</b>				
KOAH, Astım	11 (%21,1)	9 (%36)	2 (%7,4)	
DM	14 (%26,9)	6 (%24)	8 (%29,6)	
HT	18 (%34,6)	10 (%40)	8 (%29,6)	
KBH	8 (%15,3)	4 (%16)	4 (%14,8)	
KKY	14 (%26,9)	9 (%36)	5 (%18,5)	
KAH	17 (%32,6)	7 (%28)	10 (%37)	
RH	15 (%28,8)	9 (%36)	6 (%22,2)	
KC Hastalığı	5 (%9,6)	2 (%8)	3 (%11,1)	
Diğer	9 (%17,3)	3 (%12)	6 (%22,2)	

\*VKİ: Vücut Kitle İndeksi, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, YDE: Yumuşak Doku Enfeksiyonu, İA: İntraabdominal, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, DM: Diabetes Mellitus HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, KAH: Koroner Arter Hastalığı, RH: Romatolojik Hastalık, KC: Karaciğer.

\*\*Bazı hastalar birden fazla sepsis nedenine sahiptir.

\*\*\*Bazı hastalar birden fazla komorbiditeye sahiptir.

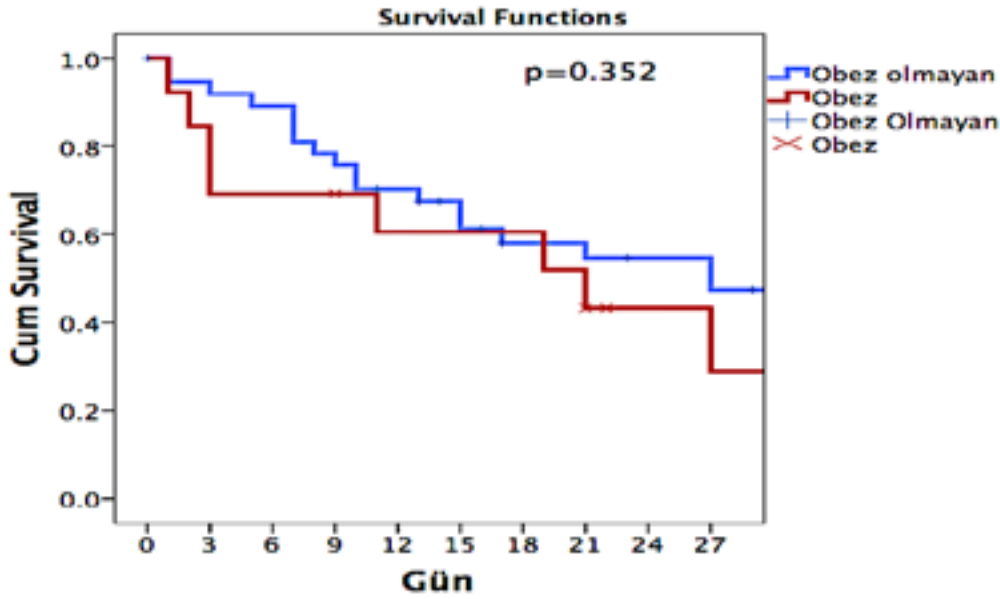
Hastaların APACHE II skorları ortanca değeri 28,5 (11-45) ve CHARLSON komorbidite skoru ortanca değeri 4 (0-10) olarak değerlendirildi. Hastaların 36'sında pnömoni, 6'sında üriner sistem, 4'ünde yumuşak doku, 3'ünde peritonit ve 5 hastada diğer enfeksiyon odakları (osteomyelit, menenjit, protez enfeksiyonu nötropenik ateş, infektif endokardit) sepsis nedeni olarak değerlendirildi. Hastaların %34,6 (n=18)'sında Hipertansiyon, %32,6 (n=17)'sında koroner arter hastalığı, %28,8 (n=15)'inde romatolojik hastalık, %26,9 (n=14)'unda konjestif kalp yetmezliği ve %21,1 (n=11)'inde kronik akciğer hastalığı mevcuttu.

## VKİ ve Leptinin Septik Şok Mortalitesi ile İlişkisi

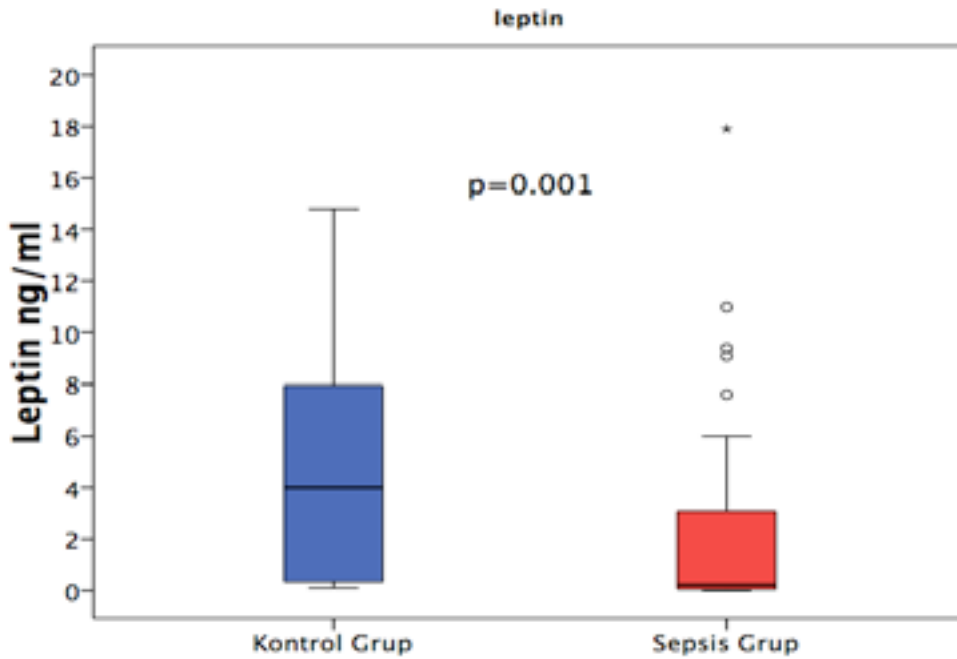
Sağ hastaların VKİ ortanca değeri 25,09 (17,7-35,15) ve ölenlerin VKİ ortanca değeri 26,36 kg/m<sup>2</sup> (16,50-48,98) olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,323) (Şekil 1). Hastaların leptin değerlerinin sağlıklı kişilerle karşılaştırılması amacıyla hastaların ortanca VKİ ve yaşlarıyla uyumlu olarak 27 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubunun ortanca yaşı 62 (24-82) ve ortanca VKİ değeri 26,93 kg/m<sup>2</sup> (18,82-44,08)

# SÖZEL BİLDİRİLER

olarak değerlendirildi. Kontrol hastalarının leptin ortanca değeri 4 ng/ml (0,1-22,8) olup bu değer septik şoktaki hastaların leptin ortanca değerinden istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,001$ ) (Şekil 2). Hastaların ve kontrol grubunun VKİ değerleri ile leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde bir korelasyon saptandı [septik şok grup  $p=0,001$ ,  $r=0,438$ ; kontrol grup  $p=0,001$ ,  $r=0,588$ ].



Şekil 1. Obez ve obez olmayan hastaların 28 günlük mortalitesini gösteren Kaplan Meier analiz grafiği



Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun leptin düzeylerini gösteren kutu-çizgi grafiği

#### 4. Tartışma

Yakın dönemde yapılan birçok insan ve hayvan çalışması leptin sekresyonunun kritik hasta grubunda klinik prognozu etkilediği bilinen hipotalamik-hipofiz-adrenal aks ve immün sistemin fonksiyonuyla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir [11, 12]. Bu çalışmada VKİ'nin ve adipoz dokudan salgılanan leptin hormonunun septik şok mortalitesi üzerindeki etkisini inceledik. Ölen ve yaşayan hastaların VKİ'leri benzer olup VKİ'nin mortaliteye etkisi gösterilemedi. Leptin hormonu septik şoklu hasta grubunda, kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olarak tespit edildi ( $p=0,001$ ). Hastalarımızda ve kontrol grubumuzda VKİ ile leptin arasında doğru orantılı bir ilişki ol-



# SÖZEL BİLDİRİLER

duğunu anlamlı olarak gözlemledik [hasta grubu  $p=0,001$ ,  $r=0,438$ ; kontrol grubu  $p=0,001$ ,  $r=0,588$ ]. Ölen ve sağ kalanların leptin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptamadık.

Obezite ile sepsis mortalitesi arasındaki ilişkiye bakıldığında Prescott ve arkadaşlarının çalışmasında [5] ciddi sepsis nedeniyle hospitalize edilen 65 yaş üstü 1404 hasta değerlendirildiğinde; aşırı kilolu, obez ve ciddi obez hastaların istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük 90 günlük ve 1 yıllık mortaliteye sahip olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada sepsisten çıkan obez hastaların yıllık sağlık hizmetlerinden daha fazla faydalandığı tespit edilmiştir. Buna neden olarak obez hastaların sepsiste sağ kalımlarının daha fazla olmasının rol oynadığı belirtilmiştir. Benzer olarak Wurzinger ve arkadaşlarının [13] 301 septik şoklu yoğun bakım hastasının mortalitesini inceledikleri çalışmada; aşırı kilolu ve obez hastaların mortalite oranlarının normal kilolu hastalara göre daha az olduğu bulunmuştur. Yüksek VKİ'nin bağımsız bir faktör olarak akut deliryum ve yoğun bakıma tekrar yatış riskini azalttığı ve hastaneden kazanılan idrar yolu enfeksiyonu riskini arttırdığı bulunmuştur. Wacharasint ve arkadaşlarının [4] yaptığı çalışmada, septik şokta obez, fazla kilolu ve normal kilolu hastalar karşılaştırıldığında en düşük mortalitenin obez hastalarda olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda 28 günlük mortalite göz önüne alındığında obez ve obez olmayan grupta anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonucun çıkmasında örneklem sayısındaki, eşlik eden komorbiditelerdeki, popülasyonların yaş ortalamalarındaki farklılıklar etkili olabilir. Hasta sayısının artırılması, ve hasta seçimlerinde daha objektif kriterlerin oluşturulmasıyla çalışma verilerinin karşılaştırılması obezitenin, septik şok gibi kritik hasta grubunda mortalite üzerine etkisini daha güvenilir olarak gösterebilir.

Leptin düzeyleri obez hastalarda yüksektir ve yağ dokusu ile leptin düzeyleri orantılıdır [14]. Sepsis ve septik şoktan kurtulan hastaların kan leptin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yüksek leptin düzeyleri ile azalmış IL-6, septik şok mortalitesi açısından prognostik ve prediktif değer taşımaktadır [10]. Çalışmamızda septik şoktaki hastalarda sağ kalanlar ve ölenler arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kontrol grubu hastaların leptin düzeyleri septik şoktaki hastalarımızdan anlamlı bir şekilde daha yüksek olarak değerlendirildi. Hastalarımızdaki düşük leptin düzeyleri bazı hastalarda septik şok tanısından 18-24 saat gibi uzun bir süre sonra leptin örneği almamızdan kaynaklanabilir. Bununla bağlantılı olarak çoğu hastamızda leptin örneğinin alınma saati  $>6$  saat olmasından dolayı, ilk 6 saatlik kritik dönemde başlanan uygun hidrasyon, antibiyotik ve diğer destek tedavileriyle inflamasyonun baskılanması, daha düşük leptin değerleri elde etmemize neden olmuş olabilir. Leptin salınımı sirkadiyan ritme sahip olup gece saatleri ile sabaha karşı en yüksek değerlere sahiptir [15]. Septik şokta bu ritmin kaybolmasıyla veya değişmesiyle leptin seviyelerindeki düşüş diğer bir mekanizma olarak gösterilebilir. Çalışmamızda leptinin saatler ve günler içindeki seyrini inceleme fırsatımız olmadı. Bu yüzden tek değer leptin sonucu güvenilir olmayabilir. Belki de hastaların leptin düzeylerinin yükselmesi için daha fazla zaman gerekmesinden dolayı kontrole göre daha düşük leptin seviyeleri elde edilmiş olabilir. Bizim çalışmamıza benzer olarak 2009 yılında Langouche ve arkadaşlarının [16] çalışmasında başta septik hastalar olmak üzere tüm hasta gruplarının yoğun bakım kabullerinde düşük serum leptin konsantrasyonuna sahip olduğu ve en düşük leptin seviyelerinin ise sepsis hastalarında olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada düşük leptin seviyelerinin saptanmasında olası mekanizmalar olarak leptinin azalmış sentezi veya artmış metabolik klirensi gösterilmiştir. Ayrıca yanık ve travma hastaları gibi akut stres durumlarında da düşük serum leptin seviyeleri bulunmuştur [17]. Çalışmamıza septik şok dışındaki diğer kritik hasta gruplarının dahil edilmemiş olması, çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Ayrıca çalışmamıza alınan hastalara surviving sepsis klavuzuna dayanılarak septik şok tanısı konuldu. Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) ve Kritik Bakım Derneği Sepsis 3 isimli toplantıda sepsis ile ilgili tanımları değiştirme kararı aldı. SIRS, sepsis ve ciddi sepsis kavramları terk edildi. Sepsis şüpheli veya tanımlı enfeksiyona ilave olarak hızlı SOFA kriterlerinden 2 ve daha fazlasının bulunması olarak tanımlandı. Septik şok ise sepsise ilave olarak OAB'yi  $\geq 65$  mmHg'nin üzerinde tutmak için vazodilatör ihtiyacının olması ve laktatın yeterli sıvı tedavisine rağmen 2 mmol/L'nin üzerinde bulunması olarak tanımlandı [18]. Yeni tanımlarda septik şok tanımının güncelliğini koruması nedeniyle, çalışmamızda kısıtlılık oluşturmamıştır.

## 5. Sonuç ve öneriler

Çalışmamızda sağ kalan ve ölen hasta gruplarımızın VKİ'leri benzer olup, VKİ'nin mortaliteye etkisi gösterilemedi ve leptin konsantrasyonları septik şoka sahip hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha

düşük bulundu. Ölen ve yaşayan grupta leptin seviyeleri arasında fark bulunamadı. Septik şokta serum leptin değerinin düşmesi, bu belirtecin sepsis ve septik şokta bir diagnostik belirteç olabileceğini düşündürdü. Septik şoklu hasta grubunda ve kontrol grubunda, VKİ ile leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Leptinin sepsis ve septik şoklu hasta grubunda olası fonksiyonel rolünün aydınlatılması için daha fazla hasta içeren ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. Teşekkür

Dr. Oktay Halit Aktepe'nin İç Hastalıkları uzmanlık tezi olan bu çalışmaya katkılarından dolayı Prof. Dr. Filiz Akbıyık'a teşekkür ederiz.

## 7. Kaynaklar

1. Levy, M.M., et al., 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. Intensive care medicine, 2003. 29(4): p. 530-538.
2. Wheeler, A.P. and G.R. Bernard, Treating patients with severe sepsis. New England Journal of Medicine, 1999. 340(3): p. 207-214.
3. Mayr, F.B., S. Yende, and D.C. Angus, Epidemiology of severe sepsis. Virulence, 2014. 5(1): p. 4-11.
4. Wacharasint, P., et al., One size does not fit all in severe infection: obesity alters outcome, susceptibility, treatment, and inflammatory response. Crit Care, 2013. 17(3): p. R122.
5. Prescott, H.C., et al., Obesity and 1-Year Outcomes in Older Americans With Severe Sepsis\*. Critical care medicine, 2014. 42(8): p. 1766-1774.
6. Walkey, A.J., et al., Plasma adiponectin and mortality in critically ill subjects with acute respiratory failure. Critical care medicine, 2010. 38(12): p. 2329.
7. Karlsson, E.A. and M.A. Beck, The burden of obesity on infectious disease. Experimental biology and medicine, 2010. 235(12): p. 1412-1424.
8. Maffei, M., et al., Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1995. 92(15): p. 6957-6960.
9. Kelesidis, T., et al., Narrative Review: The Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications. Annals of Internal Medicine, 2010. 152(2): p. 93-100.
10. Bornstein, S.R., et al., Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. J Clin Endocrinol Metab, 1998. 83(1): p. 280-3.
11. Boguszewski, C.L., G. Paz-Filho, and L.A. Velloso, Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain. Endokrynologia Polska, 2010. 61(2): p. 194-206.
12. Lee, F.-Y.J., et al., Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient, obese mice. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 1999. 276(2): p. C386-C394.
13. Wurzing, B., et al., The association between body-mass index and patient outcome in septic shock: a retrospective cohort study. Wiener klinische Wochenschrift, 2010. 122(1-2): p. 31-36.
14. Considine, R.V., et al., Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. New England Journal of Medicine, 1996. 334(5): p. 292-295
15. Bornstein, S., et al., Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm in cortisol and leptin secretion. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. 83(1): p. 280-283.
16. Langouche, L., et al., Adiponectin, retinol-binding protein 4, and leptin in protracted critical illness of pulmonary origin. Crit Care, 2009. 13(4): p. R112.
17. Jeevanandam, M., C.K. Begay, and S.R. Petersen, Plasma leptin levels in trauma patients: effect of adjuvant recombinant human growth hormone in intravenously fed multiple trauma patients. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 1998. 22(6): p. 340-346.
18. Singer, M., et al., The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). Jama, 2016. 315(8): p. 801-810.

### YAŞLI DEMANS HASTALARINDA ANTİKOLİNERJİK YÜKÜN MALNUTRİSYON ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

SAADET KOÇ OKUDUR<sup>1</sup>, PINAR SOYSAL<sup>2</sup>

1. MANİSA ŞEHİR HASTANESİ, GERİATRİ BİLİM DALI, MANİSA, TÜRKİYE  
2. BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ, GERİATRİ BİLİM DALI, İSTANBUL, TÜRKİYE

**Amaç:** Yaşlı bireyler sıklıkla antikolinergik özelliklere sahip ilaç kullanımına maruz kalmaktadır. Antikolinergik yük düşme, kognitif disfonksiyon, fonksiyonel kayıp ve mortalite artışına neden olarak yaşlı hastalarda fiziksel ve kognitif sağlığı olumsuz olarak etkilediği bilinmektedir. Demans hastaları da antikolinergik yük ve antikolinergik yük ilişkili olumsuz sağlık durumlarına karşı duyarlıdır. Çalışmamızın amacı demans hastalarında antikolinergik yükün nutrisyonel parametreler üzerine etkilerinin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Kasım 2016-Ocak 2018 arasında geriatri kliniğine başvuran ve demans tanısı alan 65 yaş üstü 257 gönüllü dahil edildi. Demans tanısı, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-Beşinci Baskı kriterlerine göre koyuldu. Hafif kognitif bozukluk ve ileri evre demans hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Bütün hastaların demografik verileri, komorbiditeleri, son 3 ayda düzenli kullandığı ilaçlar, serum vitamin B12, vitamin D ve folat düzeyleri kaydedildi. Antikolinergik yük, anticholinergic cognitive burden (ACB) ölçeği ile hesaplandı. ACB skoru <2 olanlar düşük, ACB ≥2 olan hastalar yüksek ACB olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların nutrisyonel durumları Mini Nutritional Assessment (MNA) ile değerlendirildi. Disfaji, Eating Assessment Tool (EAT-10) ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 81,3±6,6 ve %66,5'i kadın idi. Hastaların %52,2'si Alzheimer hastalığı, %23,7'si Lewy cisimcikli demans, %10,1'i vasküler demans, %7'si Parkinson demansı, %5,4'ü normal basınçlı hidrosefali ve %1,6'sı frontotemporal demans hastası idi. Çalışma grubunun %48,6'sında ACB skoru yüksek, %51,4'ünde ACB skoru düşük idi. ACB skoru yüksek ve düşük olan gruplar komorbid hastalıklar açısından karşılaştırıldığında; diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve osteoartrit açısından anlamlı ilişki yok iken ( $p>0,05$ ), koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği ACB skoru yüksek olan grupta anlamlı olarak yüksek idi ( $p<0,05$ ). Çalışmamızda malnutrisyon %32,4, malnutrisyon riski %42,3 ve normal beslenme durumu %25,3 sıklıkta idi. ACB yüksek olan grupta MNA skoru anlamlı olarak düşük ( $p<0,001$ ) ve EAT-10 skoru anlamlı olarak yüksek idi ( $p=0,035$ ). Serum vitamin B12, folat ve D vitamini açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Demans hastalarında malnutrisyon ve malnutrisyon riski sık görülmektedir. Bu nedenle malnutrisyon açısından var olan risk faktörlerinin ortadan kaldırılması önemlidir. Antikolinergik etkili ilaç kullanımı demans hastalarında yüksek orandadır. Çalışmamızda, antikolinergik yükün yaşlı demans hastalarında malnutrisyon ve disfaji ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, malnutrisyonun önlenmesi için hastaların kullanmakta olduğu ilaçların değerlendirilmesi ve antikolinergik yük oluşturan ilaç kullanımının yönetilmesi önemlidir.

### KLADRİBİN KİME? NE ZAMAN? NASIL?

İPEK GÜNGÖR DOĞAN, DAMLA ÇETİNKAYA TEZER, SERKAN DEMİR

SBÜ ŞEHİT. PROF. DR. İLHAN VARANK SANCAKTEPE EAH, NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**Giriş:** Kladribin, yüksek hastalık aktivitesi gösteren Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS) tedavisinde onay almış lenfositler üzerine sitotoksik etkiye bulunan sentetik bir pürin nükleozid analogudur. Hastanın ağırlığına göre doz hesaplaması yapılması, pozolojisi ve de oral tablet olması kullanım kolaylıkları arasında gösterilebilir. Öte yandan, özellikle zona zosteriye yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca hepatit ve tüberküloz açısından hastaların ayrıntılı incelenmesi ve yatkınlık durumunda hastaların tedavi edilmesi veya profilaksi alması gerekmektedir. Ayrıca varisella zoster virüs açısından bağıışıklığı olmayanların mutlaka aşılınmaları önerilir.

Bu sözel sunumda, ülkemizde henüz bir senelik bir tedavi olan Kladribin tedavisinin kliniğimizde hangi hastalara uygulandığı ile ilgili veriler ve kısa dönem sonuçlar tartışılacaktır.

**Yöntem:** 1 Temmuz 2020 – 1 Eylül 2021 tarihleri arasında Kladribin tedavisi başlanan hastalar; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyleri, hastalık yılı, Kladribin tedavisine geçiş sebebi, daha önce kullandıkları MS tedavileri, tedavi başlangıcındaki EDSS'leri açısından incelendi. Tüberküloz, hepatit ve varisella zoster taramaları değerlendirildi ve kısa dönem sonuçlar analiz edildi.

**Sonuçlar:** 1 Temmuz 2020 – 1 Eylül 2021 tarihleri arasında MS polikliniğimizde RRMS tanılı 20 hastaya Kladribin tedavisi başlandı. Hastalarımızın kadın/erkek oranı 16/4'tü. Yaş ortalaması 30,95 yıl (22-42), ortalama hastalık ayı 41,2 ay (9-141) olarak hesaplandı. Hastalarımız %95 lise ve üstü eğitim düzeyine sahipti. Kladribin tedavisine en sık 3 geçiş sebebi; %35 atak sıklığında artış, %29 gebelik isteği, %26 radyolojik aktivite idi. Hastalarımızın Kladribin öncesi kullandıkları tedaviler; %30 fingolimod, %25 glatiramer asetat, %10 teriflunomid tedavileri idi. Hastaların sadece %10'u naif hasta idi. Hastaların ortalama EDSS'leri 2,4 (1-5) idi. Tüberküloz taraması için %66 (13) hastaya PPD, %30 (6) hastaya quantiferon ve %6 (1) hastaya T-Spot testi yapıldı ve 2 hastaya İzoniazid profilaksisi başlandı. Hepatit profilaksisi başlanan hastamız olmadı. Bir hastamız Kladribin birinci sene tedavisi sonrası 4.ayda gebe kaldı. Bir hastamız da Kladribin 1. sene 1.hafta tedavisi sonrasında serebellar atak geçirdi. Son olarak 1 hastamız da 1. sene tedavisi sonrası 6. ayda radyolojik aktivite görüldü.

**Sonuç:** Kliniğimizin Kladribin başlama kriterlerini incelediğimizde, genellikle yaşı ve hastalık yılı genç, EDSS'si düşük kadın hastaların tercih edildiğini görmekteyiz. Yüksek hastalık aktivitesi ve gebelik isteğinin bu seçimde belirleyici olduğunu söyleyebiliriz.

S 50

## ANEVRİZMATİK SUBARAKNOİD KANAMALI HASTALARDA METABOLİK SENDROM VE PARAMETRELERİNİN KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ

EMRE ÖZKARA, PINAR YILDIZ

1. ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BEYİN CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI
2. ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**Giriş:** İskemik ve noniskemik serebrovasküler hastalıklar önde gelen mortalite nedenlerindedir. Bunların içinde subaraknoid kanamanın (SAK) görülme sıklığı 100.000'de 10 ila 16 arasında değişir ve özellikle anevrizmatik SAK hastalarının mortalitesi %30'lara ulaşmaktadır. SAK için bilinen risk faktörleri arasında yaş, hipertansiyon, sigara ve alkol kullanımı, aile öyküsü ve polikistik böbrek hastalığı sayılmaktadır. Metabolik sendrom; insülin direnci temelinde başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların bir arada bulunduğu önemli bir klinik tablodur. Metabolik sendrom ve tüm komponentleri aterosklerotik vasküler pek çok hastalık için değiştirilebilir risk faktörleridir. Literatürde iskemik inme ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok sayıda çalışma mevcutken SAK ile birlikteliğini araştıran veriler kısıtlıdır. Biz de kliniğimizde anevrizmatik SAK tanısı ile yatırdığımız hastalarda metabolik sendrom ve parametrelerinin klinik sonuçlara etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Materyal Method:** Hastanemiz beyin cerrahi kliniğinde anevrizmatik subarachnoid kanama ile takip edilmiş 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların başlangıç verileri, Glaskow Koma Skalası (GKS), Hunt- Hess(HH), Fischer, MRS skorları, Glaskow çıkış skoru(GOS), komplikasyon varlığı ve erken dönem hastane mortalite verileri metabolik sendromu olan, olmayan hastalar arasında ve metabolik sendrom parametreleri ile karşılaştırıldı. Sürekli veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak tanımlanmıştır. Kategorik veriler yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Kategorik verilerin analizinde ise Pearson Ki-Kare testi ve Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare testi ile test edilmiştir. Analizlerin uygulanması IBM Spss Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programında yapılmıştır. İstatistiksel önemlilik düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir.

**Bulgular:** Çalışma grubumuzda 35 kadın, 25 erkek hasta mevcuttu ve yaş ortalaması  $53.57 \pm 11.65$  idi. En sık eşlik eden kronik hastalık olarak hipertansiyon %28,3 saptandı. Hastaların 26'sında (%43,3) komplikasyon saptandı ve hidrosefali en sık görülen komplikasyondur. Çalışma grubundaki hastaların 35'inde (%58,3) metabolik sendrom mevcuttu. 45 (%75) hastada HOMA insülin direnci 2,7'nin üstünde saptandı. Hipertansif hastalarda HH ve GOS skorları, diyabetik hastalarda da HH skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p=0.001$ ,  $p=0.023$ ,  $p=0.031$ ). Bozulmuş glukoz toleransı tespit edilen hastalarda MRS ve GOS skoru istatistiksel anlamlı yüksek iken sağ kalım düşük saptandı ( $p=0.012$ ,  $p=0.012$ ,  $p=0.013$ ). İnsülin direnci olan hastalarda komplikasyon oranı daha yüksek saptandı( $p=0.016$ )

**Tartışma ve Sonuç:** Metabolik sendrom parametreleri aterosklerotik hastalıklara bağlı mortalite ile direkt olarak ilişkilendirilmiştir. Literatürde SAK ile ilişkisini inceleyen veriler kısıtlıdır. Aynı zamanda SAK ve metabolik sendromun ilerleyen yaş ile artan prevalansları, yüksek mortalite oranları ve ortak değiştirilebilir risk faktörlerine sahip olmaları nedeni koruyucu hekimlik uygulamaları açısından önemi büyüktür. Çalışmamız konuyla ilgili metabolik sendromun tüm parametrelerini içeren bir ön çalışmadır. Bulgularımız insülin direnci, hipertansiyon ve bozulmuş glukoz toleransının SAK prognozunda negatif yönde anlamlı olduğunu göstermektedir.

### Kaynaklar:

1. Juvela S., Siironen J., Kuhmonen J. Hyperglycemia, excess weight, and history of hypertension as risk factors

# SÖZEL BİLDİRİLER

for poor outcome and cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 102:998–1003, 2005

2. Kruyt ND., Biessels GJ., DeVries JH., JA Luitse M., Vermeulen M., JE Rinkel G., at al. Hyperglycemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a potentially modifiable risk factor for poor outcome. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2010) 30, 1577–1587.
3. Veldeman M., Weiss M., Simon TP., Hoellig A., Clusmann H., Albanna W. Body mass index and leptin levels in serum and cerebrospinal fluid in relation to delayed cerebral ischemia and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurg Rev. 2021 Apr 17.

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 51

## POLİKLİNİKTE YAZILAN HASTA REÇTELERİNDEKİ İLAÇ İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

SİNEM GÜRCÜ, PINAR YILDIZ<sup>2</sup>

1. ESKİŞEHİR ŞEHİR HASTANESİ, ECZANE BİRİMİ  
2. ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Amaç:** Biyolojik etkinliği olan ilaçların, fizyolojiyi insan yararına değiştirmesinin yanı sıra, öngörülen veya öngörülemez yan etkileri, toksik etkileri ve ilaç etkileşimleri de klinik pratikte sıkça rastlanmaktadır. Bu çalışmada, ayaktan hastalara yazılan reçeteler incelenmiş ve ilaç etkileşimleri ile ilgili farkındalık yaratmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada Mayıs 2021 ayında İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastaların reçeteleri incelenmiştir. Çalışmaya 18 – 65 yaş arası hastaların reçeteleri retrospektif olarak incelenmiştir. Reçetede ilaç sayısı minimum 3 olarak belirlenmiş; 2 ve altı ilaç olan reçeteler çalışmaya dahil edilmemiştir. Etkileşim için, klinik karar destek programı olan RX Media Pharma kullanılmış ve bu programın “İlaç-İlaç Etkileşim” modülü reçetelere uygulanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya 101 reçete dahil edilmiştir. Reçetelerin %50,5'i (n=51) kadınlara; %49,5'i (n=50) erkeklere aittir. Reçetelerdeki ortalama ilaç sayısı 4,8'dir. Reçete sahiplerinin yaş ortalaması 44,6'dır. Kadın hastaların yaş ortalaması 41,3; erkek hastaların yaş ortalaması 48,9'dur. Tüm reçetelerde toplam 13 adet yüksek, 5 adet orta ve 3 adet düşük düzey etkileşim tespit edilmiştir. Tüm etkileşimler incelendiğinde en sık etkileşime giren ilaç grubu non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİD) ilaçlardır. İkinci sırada kinolon grubu antibiyotikler; üçüncü sırada ise antihistaminikler bulunmaktadır. Tablo 1'de etkileşim içerikleri belirtilmiştir.

**Tablo 1.** İlaç Etkileşimleri ve Sınıflandırılması

Etkileşim	Sayı
<i>Yüksek</i>	
NSAİD x NSAİD	7
Kinolon x NSAİD	4
Diüretik x Beta Blokörler	1
Antihistaminikler x Anksiyolitikler	1
<i>Orta</i>	
Antihistaminikler x Antimuskarinikler	3
NSAİD x Kortikosteroidler	1
Motiliteyi Değiştiren İlaçlar x Analjezikler	1
<i>Düşük</i>	
NSAİD x B12	2
Demir x Çinko	1

**Sonuç:** Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, birlikte kullanıldıkları zaman ülserasyon, perforasyon ve kanama gibi gastrointestinal sistem yan etkileri şiddetlenir. NSAİD'lerin etki mekanizması, sikloksijenaz enzimlerinin prostanoit biyosentezini inhibisyonudur. Prostonoidlerin izoenzimleri, gastrik mukozanın korunmasını ve renal kan akımı sağlar. Bu sebeple, NSAİD duplikasyonundan gastrointestinal yan etki potansiyalizasyonu sebebi ile kaçınmak gerekmektedir. Kinolon grubu antibiyotikler NSAİD'ler ile beraber kullanıldığında, hastada konvülsiyon riskini arttırabilir. Antihistaminikler ile anksiyolitikler beraber kullanıldıklarında ise sedatif etki artabilir. Antihistaminikler ile antimuskarinik ilaçlarda ise, antimuskarinik ve sedatif etkiler artar.

# SÖZEL BİLDİRİLER

Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2015 yılında, 2 milyar 46 milyon kutu ilaç tüketilmiştir. Bu verilerde en çok analjezikler ikinci sırada ise antibiyotikler bulunmaktadır. OECD verilerine göre Türkiye binde 42,2'lik antibiyotik tüketimi ile dünyada birinci sıradadır. Masodi ve ark.'ın 2008'de yaptığı bir çalışmaya göre, iki ilaç kullanımı ile %15; beş ilaç kullanımı ile %58 oranında advers ilaç olayı görülebilmektedir. Advers ilaç olayları, ilaç yan etkilerini ve etkileşimlerini kapsar ve etkileşimler önlenemez advers ilaç olaylarıdır. Bu sebeple, ilaç etkileşimleri reçete yazımında ilaç etkileşimleri de göz önünde bulundurulmalıdır.



### PATOLOJİ LABORATUVARINDA KİST HİDATİK

KAMURAN TÜRKER<sup>1</sup>, EMİNE SADAL BENZER<sup>2</sup>, ŞENAY IRMAK<sup>3</sup>,  
HÜSNIYE ESRA PAŞAOĞLU<sup>4</sup>, TEHVIDE BİLGİN ÖZCAN<sup>4</sup>,  
ELÇİN KILINÇ BALCI<sup>5</sup>

1. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI BÖLÜMÜ, İSTANBUL
2. SAĞLIK BAKANLIĞI ABDURAHMAN YURTARSLAN ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ PATOLOJİ BÖLÜMÜ, ANKARA
3. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ SULTAN HAMİT HAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ PATOLOJİ BÖLÜMÜ, İSTANBUL
4. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ PATOLOJİ BÖLÜMÜ, İSTANBUL
5. ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI BÖLÜMÜ, KAYSERİ

**Amaç:** Kist Hidatik (KH) hastalığı, tüm dünyada özellikle de ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde yoğun olarak uzun zamandır varlığını sürdüren sorunlardan biridir. Etken, köpekgillerin barsağında cüce tenya (sestod) olarak bulunan Ekinokokkus türleridir. Ekinokokkal hastalık etkenleri insanda ikisi en çok görülen kistik ekinokokoz (E.granülosus) ve alveoler ekinokokkoz (E.multilockularis) dur. İnsanlarda çok daha az sıklıkta hastalığa neden olan türler de olmak üzere şimdiye kadar altı tipi tanımlanmıştır.

Günlük hekimlik pratiğimizde rastlantısal olarak kitle imajı veren ya da semptomlarına neden olan, çoğu kez operasyon ile tedavi edilen kistik ekinokokkoz olguların bir dökümünü kendi bölgesel durumumuzu belirlemek ve konuya dikkat çekmek için bu çalışmayı yapmayı uygun bulduk.

**Gereç ve Yöntem:** 1998-2020 yılları arasında iki adet üçüncü basamak Eğitim ve Araştırma Hastaneleri Patoloji Laboratuvarları'na gelen örneklerden tespit edilen kist hidatik (KH) vakalarının yaş, cinsiyet, tutulum bölgeleri ve histopatolojik incelemelerinin analizi yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan olguların, 154'i erkek (%38.5), 246'sı kadın (%61.5) olmak üzere toplam 400 kişidir. Yaş ortalaması: 43.92 (Min:4 Max:80) yılıdır. Yaş dağılımı toplamda 41-50 yaş grubunda 87 kişi(%21,75) kümelenmiştir.

Tutulum bölgelerine göre en sık gövde 377 (% 94.25) iken bunu ikinci sıklıkta ekstremiteler:19 (% 4.75), bunu baş:3 (%0,75) ve boyun:1 (% 0,25) olarak izlemekteydi.

Kesitsel olarak tutulum bölgelerine göre; iç organ % 83.75, iç yumuşak doku %2.0, boşluk %5.0, dış yumuşak doku % 5.0, kemik % 4.25 oranında tutulum vardı (Tablo 1).

En sık tutulan organ karaciğer % 70 idi. Bunu akciğer %7.0, dalak %3.0, böbrek %1.75 takip ediyordu.

60 olguda ikincil organ ve dokular etkilenmişti. Bu durum en sık safra kesesinde 24 olgu ile görülmekte hatta 4 olguda üçüncü organ ya da doku şeklinde etkilenme mevcuttu.

7 olguda aynı patolojik örneklerde kanser tanısı konmuştu.

Patolojik olarak her bir preparat farklı hekimler tarafından değerlendirildiği için sistematik değerlendirme sözü konusu değildi bunun için bir standardizasyon yoktu.

İncelenen örneklerin 1tanesi doğrulama tetkiki olduğu için makroskobisi yoktu. 4 ü ince iğne biyopsisiydi, 203 tanesinin makroskobik bilgilerine ulaşamadı. 192 olgunun makroskobisinde 1 cm den 38 cm ye ulaşan kist büyüklükleri rapor edilmişti.

# SÖZEL BİLDİRİLER

Histolojik olarak kütiküler membran (K), skoleksler (S), nekroz (N), kız vezikül (KV), Prekist (PK), Hooklet (H) görülebilmekteydi.

Olguların mikroskopik incelemelerinde makroskobisine ulaşamayan 203 olgunun mikroskobisine de ulaşamadı. Ulaşılabilenlerin 62'sinde ise ayrıntı belirtilmemiştir. Toplamda 265 olguda mikroskopik ayrıntılı bilgiye ulaşamadı.

Skoleks, hooklet, kız vezikül veya prekistik yapıları 61 preparatta vardı. Nekrozdan 26 preparatta söz ediliyordu. 37 preparatta sadece kütikül membranı görülmüştü. Kutikül membranı, eozinofili ve ya germinatif membran ile tanı konulan 71 olgu vardı.

**Sonuç:** Kist Hidatik (KH) Güney Amerika, bazı Akdeniz ülkelerinde Avusturalya ve Orta Asya'da endemiktir. Kesin konak köpek, kurt çakal gibi hayvanlarken ara konak koyun vb.dir. Karaciğer % 60-70, akciğer ise % 20-30 en çok tutulan organlardır. Baş ve boyun ekinokozu endemik olan ülkelerde dahi %1.0 oranında görülür. Biz bu çalışmamızda literatüre uygun sonuçlar elde ettik. Ülkemizde halen önemli bir sağlık sorunu olduğu kanaatindeyiz..

Bölge	Tutulan organ veya doku					Toplam(%)
	Dış Yumuşak Doku	Kemik	İç Yumuşak Doku	İç organ	Boşluk	
<b>Baş</b>		Maksiller Kemik (n=1)	Tükrük bezi (n=1)	Beyin (n=1)		n=3(0,75)
<b>Boyun</b>	Deri (n=1)					n=1(0,25)
<b>Gövde</b>	Sırt (n=2) Meme (n=2) Gluteus (n=4)	Kosta (n=1) İliak kemik (n=7)	Damar VCI (n=1) Omentum (n=4) Psoas (n=2)	Kalp (n=2) Akciğer (n=28) Karaciğer (n=280) Safra kesesi (n=1) Dalak (n=12) Böbrek (n=7) Surrenal (n=1) Pankreas(n=1) Bağırsak (n=2)	Perikard (n=3) Mediasten (n=1) Epigastrik (n=1) Periton (n=6) Retroperiton (n= 9)	n=377(94,25)
<b>Alt ekstremité proksimal</b>	Uyluk (n=6) Poplitea (n=1)	Asetabulum (n=2) Femur (n=5)				n=14(3,5)
<b>Alt ekstremité distal</b>	Kruris (n=4)	Tibia (n= 1)				n=5(1,25)
<b>Toplam (%)</b>	n=20(%5)	n=17(%4,25)	n=8(%2)	n=335(%83,75)	n=20(%5)	n=400

### ERİTEMA KRONİKUM MİGRANSLI BİR OLGU

KAMURAN TÜRKER

SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI BÖLÜMÜ, İSTANBUL

**Giriş:** Lyme hastalığı bir çok otöre göre çağın vebası kabul edilmektedir. Amerikada yıllık 30 000 olgu bildirilmektedir ancak bu sayının 300 000 civarında olduğu tahmin edilmektedir.

*Borrelia burgdorferi* 'nin neden olduğu Lyme hastalığının ilk dönem lezyonu Eritema Kronikum Migrans (EKM) olarak adlandırılan " boğa gözü" görünümünde, ortası soluk etrafa doğru genişleyen bir halka şeklinde kırmızı bir döküntü görülür. Bu döküntü enfekte kişilerin % 70' inde görülür ve kene ısırığının olduğu yerde 3-30 gün içinde (ortalama 7 günde) başlar. Enfekte kenelerin ısırması sonucu bulaşır.

Bulaşma, enfekte İxodes cinsi kenelerin yetişkin veya olgunlaşmamış formlarının insanı ısırması sonucu oluşur. İnsan enfeksiyonlarının çoğu olgunlaşmamış keneler tarafından ısırılmayla meydana gelir. Bunun sebebi, olgunlaşmamış kenelerin 2 mm'den daha küçük olmaları nedeniyle vücut üzerinde tespit edilmelerinin güç olmasıdır. Keneler, insan vücudunun herhangi bir yerini tutulabilir. Ancak genellikle kasık, koltukaltı ve kafa derisi gibi zor görülen bölgelerde bulunurlar. Bu dönemde tedavi edilmeyen olgularda sistemik lyme hastalığı belirtileri görülebilmektedir. Burada ilk dönem bir EKM olgusu sunulmaktadır.

**Olgu:** 41 yaşında erkek hasta sırtında kaşıntılı, batma hissi olan deri döküntüsü şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. On gün öncesinde ormanlık alanda bulunduğunu, bir gün sonrasında sırtına kene yapışmış olduğunu fark ettiğini ve çıkarttığını ifade etti. Bir kaç gündür sırtındaki lezyonun oluştuğunu belirtti.

Fizik muayenesinde Ateş:37 C° genel durum iyi. Sırtında yaklaşık 4 cm çapında ortası soluk eritamatöz lezyon mevcuttu, diğer sistem muayeneleri normaldi (Fotoğraf 1).

Laboratuvar sonuçlarına göre beyaz küre: 6,8 /µl, hemoglobinin: 16 g/dl, sedimantasyon 2 mm/h'di. Biyokimyasal tetkiklerinde özellik yoktu. *Borrelia burgdorferi* IgG Elisa ve LİA yöntemleri ile, *Borrelia burgdorferi* IgM LİA yöntemleri ile *Bartonella henselae* IgG ve *Bartonella quintana* IgG İFA yöntemi ile negatif bulundu.

10 günlük doksisisilin 2x100 mg po tedavi ile sırttaki lezyon geriledi.

**Sonuç:** Belirtilerin birçoğu EKM olgularında tedavi olmadan da haftalar veya aylar içerisinde ortadan kalkmaktadır. Ancak tedavi edilmemiş kişilerde aylar ve yıllar içerisinde ilave komplikasyonlar gelişebilir. Hastaların yaklaşık % 60'ında aralıklarla gelişen şiddetli eklem ağrısı ve şişmesi ile seyreden eklem iltihabı görülebilir. Özellikle diz eklemi olmak üzere daha çok büyük eklemler etkilenir. Hastaların % 5'i kadarında kronik merkezi sinir sistemi şikayetleri gelişir.Hastaların yaklaşık % 10-20'sinde antibiyotik ile tedavisine rağmen aylar ve yıllarca süren tekrarlayıcı belirtiler görülebilir. Bunlar: kas ve eklem ağrıları, uyku bozuklukları, yorgunluk gibi belirtilerdir. Bu belirtilerin sebebi tam olarak bilinmemektedir. Buna "Tedavi Sonrası Lyme hastalığı sendromu" denir.

Tedaviye hikaye ile erken başlanması ileride oluşabilecek konik hastalık riskleri bertaraf ettirmektedir. Burada tek olgu örneği ile konuya dikkat çekmek istedik.

# SÖZEL BİLDİRİLER



**Fotoğraf 1:** Sırtın 1/3 üst ve omurganın bitişiğinde yaklaşık 4-5 cm çaplı ortası beyaz soluk, kenarları kırmızı eritematöz "öküz gözü" tabirli döküntü "eritema kronikum migrans".

## S 54

### BİR HASTA ÖRNEĞİNDE EBV, BARTONELLA, LYME BİRLİKTELİĞİ

KAMURAN TÜRKER<sup>1</sup>, ZEYNEP TUZCU<sup>2</sup>, UFUK IŞILAY ERDOĞAN<sup>3</sup>

1. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI BÖLÜMÜ, İSTANBUL
2. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ DAHİLİYE BÖLÜMÜ, İSTANBUL
3. OKSİJEN OZON TERAPİ MERKEZİ FLORYA, İSTANBUL

**Amaç:** Zoonotik enfeksiyon etkenleri çoğu kez çok yakınımızda varlıklarını sürdürmektedir. Modern hayatta her ne kadar hayvanlardan uzak durduğumuz düşünülse de kediler şehir hayatında da biz insanoğluna eşlik etmektedir. Kedilerden birçok zoonotik enfeksiyon temas yolu ile insanlara bulaşmaktadır. Burada erişkin sokak kedisi ile temastan sonra Bartonella, EBV ve Lyme enfeksiyonlarının birlikteliğini bir hastada sunmak istedik.

**Olgu:** 18 yaşında kadın hasta boğazda şişlik, ateş yükselmesi, üşüme titreme şikayetleri ile başvurdu. Hikayesinde 4 hafta önce erişkin sokak kedisi ile temas vardı. Temastan bir hafta sonra şikayetler başlamıştı. Bize başvurmasından önce vücudunda döküntü hikayesi vardı.

Fizik muayenesinde Ateş:36 C0 genel durum iyi. Orofarenks hiperemik, boynunda sağda 1x3 cm solda 1x2 cm lenfadenopati mevcuttu karaciğer ve dalak palpasyonla ağrılıydı, diğer sistem muayeneleri normaldi (Fotoğraf 1).

Laboratuvar sonuçlarına göre beyaz küre: 11,2 /µl, hemoglobin: 13,8 g/dl, sedimentasyon 3 mm/h'di. Biyokimyasal tetkiklerinde AST: 312 U/L, ALT: 452 U/L, GGT: 86 U/L, ALP: 124 U/L, Bilüribin:0,45 mg/dl LDH:376 U/L di .

Yapılan serolojik testlerinde: EBV EBNA pozitif, EBV VCA IgM pozitif, Borrelia burgdorferi IgG Elisa yöntemleri ile negatif, Borrelia burgdorferi IgM pozitif, İFA yöntemi ile Bartonella henselae IgG 1/128 ve Bartonella quintana IgG 1/128 pozitif bulundu. Toxoplazma IgM ve G ile Sabin feldman dye testi ve diğer sık görülen akut viral hepatit etkenleri negatif olarak raporlandı.

Boyun ultrasonunda Sağ submandibuler 15x11, üst juguler zincirde büyüğü 27x12 mmsol mandibuler bölgede büyüğü 19x9 mm üst juguler zincirde büyüğü 25x10 mm boyutlarına korteksi kalınlaşmış lenf nodları mevcuttu.

Abdominal ultrasonunda karaciğer 13,2 cm periportal eko artmış, parankim ekosu hafif azalmış ve heterojen görünüm portal hilusta en büyüğü 5 mm boyutunda lenfadenopatiler mevcuttu.

Tedavisinde seftriakson 1x1 gr/gün IM, spiramisin 3 mi/gün, ve destek tedavisi olarak D, E ve C vitamini ile toplam 5 günlük tedavi ile şikayetleri geriledi. Takiplerinde karaciğer fonksiyon testleri normale döndü.

**Sonuç:** Bu hastanın nezninde kedilerle temasta aynı anda farklı etkenlerle enfekte olunabileceği, artık kedi tırmığı hastalığı etkeni Bartonella ve Lyme hastalığı etkeni Borrelia enfeksiyonlarının çok uzaklarda olmadığı bilincini yaymak amacı ile olguyu sunmak istedik.

# SÖZEL BİLDİRİLER



**Fotoğraf 1:** Boynunda sağda 1x3 cm lenfadenopati.

### DİŞ TEMİZLEMESİ SONRASI OLUŞAN FASİYAL PARALİZİ

KAMURAN TÜRKER<sup>1</sup>, İLKAY YILDIRIM<sup>2</sup>

1. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI BÖLÜMÜ, İSTANBUL
2. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ NÖROLOJİ BÖLÜMÜ, İSTANBUL

**Amaç:** Fasiyal paralizi farklı nedenlerle meydana gelebilir. Bunlar: genetik, vasküler iskemik ve viral enfeksiyonlar ya da otoimmün vb hadiselerin tetiklediği enflamasyondur halen 1/3 hastada etyoloji belirlenememektedir. Orta kulak iltihabı, HIV, EBV, CMV, Lyme hastalığı, kızamık ve kabakulak gibi pek çok inflamatuvar neden de daha az oranda olmak üzere periferik fasiyal paralizi nedeni olabilir. Hem akut, hem de kronik orta kulak iltihabında fasiyal paralizi görülebilir. Bell paralizisi her yaş grubunda görülebilir ve spontan düzelme oranı son derece yüksektir. Burada diş temizleme sonrası oluşan fasiyal paralizi olgusunda tespit edilen HSV tip 1 enfeksiyonlu hastayı sunmaktayız.

**Olgu:** 29 yaşında kadın hasta diş teli değişimi yaptıktan bir süre sonra önce dil ve ağızda uyuşma hissetmiş 4-5 gün sonrasında yüz kaslarında hareket kaybı meydana gelmiş. Acil serviste görülen hastaya steroid tedavisi planlanarak tarafımıza konsülte edildi.

Fizik muayenesinde Ateş:36 C<sup>0</sup> genel durumu iyi sol gözü kapatamıyor ve sol telem zaafı vardı(Fotoğraf 1).

Laboratuvar sonuçlarına göre beyaz küre: 11,2 /µl, hemoglobin: 14 g/dl, sedimantasyon 8 mm/h CRP: 0,36 mg/L idi. Biyokimyasal tetkiklerinde AST: 14 U/L, ALT: 38 U/L, GGT: 33 U/L, ALP: 86 U/L, Bilürubin:0,20 mg/dl LDH:182 U/L di. PT:16,4 sn, APTT:25,9 sn, INR:1,25'di.

Yapılan serolojik testlerinde: HBsAg, HBcIgG, AntiHCV,VDRL, TPHA negatif, Anti HBsAb ve Anti HAVIgG pozitif bulundu.VZVlgM, negatif, VZVlgG pozitif, HSV tip 1 IgM ve IgG pozitif olarak saptandı.

Kranial BT ve diffüzyon MR T2 sekans incelemeleri normal olarak değerlendirildi.

Sol periferik fasiyal paralizinin 10. gününde yapılan EMG incelemesinde her iki nasalis kayıtlama ile ENoG tetkikinde %75 oranında amplitüd farkı gözlenmiştir. Ayrıca sol fasiyal sinir uyarımı ile o.oris ve mentalis kaslarından kayıtlamada düşük amplitüdü motor yanıtlar alınabilmektedir. Göz kırpma refleksi R1, R2 e konsansüel R2 yanıtları geç latenstli ve düşük amplitüdü de olsa elde edilebilmiştir şeklindeydi.

Tedavisine öne seftriakson2x1 gr/gün IM ve ciprofloksasin 750 mg 2x1 po olarak başlandı sonrasında valasiklovir 3x1000 mg olarak devam edildi.tedavi ile şikayetleri geriledi.Olgu halen takibimiz altındadır.

**Sonuç:** Akut periferik fasiyal paralizi oldukça sık karşılaşılan ve pek çok farklı etiyolojik nedene bağlı olarak gelişebilen bir problemdir. Periferik fasiyal paralizi nedenleri arasında ilk sırayı Bell paralizisi almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar Bell paralizisi etiyolojisinde HSV Tip 1 virüsünün rol oynadığını göstermektedir.

# SÖZEL BİLDİRİLER





### DIYABETİK YARADA MIYAZ OLGUSU

KAMURAN TÜRKER<sup>1</sup>, HÜSNIYE ESRA PAŞAOĞLU<sup>2</sup>, SANIYE DOLHAN<sup>3</sup>

1. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI BÖLÜMÜ, İSTANBUL
2. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ PATOLOJİ BÖLÜMÜ, İSTANBUL
3. ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MİKROBİYOLOJİ BÖLÜMÜ, AYDIN

**Amaç:** Myiasis, bazı Diptera larvalarının en az bir zorunlu döneminde insan ve omurgalı hayvanların canlı veya ölü dokuları, vücut sıvıları ve sindirilmiş gıdaları ile beslenmeleri sonucu meydana getirdiği patolojik durumdur. Myiasis; zorunlu, isteğe bağlı veya rastlantısal olabilmektedir . Larvalar deri, deri altı bağ dokusu, yumuşak dokular, göz, ağız, burun, mide, bağırsak, genital sistem ve kulakta parazitlenebilir . Myiasise neden olan sineklerin büyük bir kısmı Calliphoridae, Hypodermatidae, Sarcophagidae, Oestridae ve Gasterophilidae ailelerinde yer alır . Dünyada ve Türkiye’de yapılan çalışmalarda, Sarcophagidae ailesinde bulunan ve zorunlu myiasis etkeni olan *W. magnifica* ile Calliphoridae ailesinde bulunan ve fakültatif myiasis etkeni olan *L. sericata* larvalarının hayvanlarda ve insanlarda travmatik myiasis’e sebep olan dominant türler oldukları bildirilmiştir. Burada DM ayak enfeksiyonuna sekonder gelişen miyazis olgusunu sunmaktayız.

**Olgu:** 75 yaşında erkek hasta sol ayakta akıntılı yara, ağrı, ateş yüksekliği şikayetleriyle polikliniğimize başvurdu. Bir aydır ayakta yara arken son 3-4 gündür yarada kutçuklar görülmeye başlanmış olduğunu belirttiler. Hastanın öz geçmişinde DM ve astım vardı.

Fizik Muayenesinde genel durum orta ateş 37,5 C, sol ayak 5. parmağı içine alacak şekilde 4x2 cm yara ve yara içinde 3-4 tane olan beyaz renkli 1 cm boyunda kurtçuklar görüldü(Fotoğraf1). Pens yardımı ile iki tanesi alınarak %70’lik alkol içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Hasta acil operasyon için ortopedi bölümüne refere edildi.

Laboratuvar sonuçlarına göre beyaz küre: 13,1 / $\mu$ l, hemoglobin: 11,8 g/dl, sedimentasyon 109 mm/h CRP:186 mg/L’di. Biyokimyasal tetkiklerinde Glukoz: 128 mg/dL,AST: 15 U/L, ALT: 14 U/L , ALP: 86 U/L, Bilürubin:0,69 mg/dl, HbA1C U/L % 8,7 idi.

Alınan yara kültüründe: E.coli üredi.

**Sonuç:** Miyazis operasyon yarası ya da travmatik yaralarda görülmektedir. Bu hastada olduğu gibi DM miyazise zemin hazırlamıştır. *Wohlfahrtia magnifica* 3. dönem larvası olduğu düşünülen larvanın idantifikasyonu devam etmektedir.

# SÖZEL BİLDİRİLER



Fotoğraf1: Sol ayak 5. parmağı kapsayan yara ve yara içinde 3-4 tane olan beyaz renkli 1 cm boyunda kurtçuklar.

S 57

## NONALKOLİK STEATOHEPATİTİSTE PPAR-A EKSPRESYONUNUN KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

OLGA METİN<sup>1</sup>, BERNA SAVAŞ<sup>2</sup>, ESRA ERDEN<sup>2</sup>, HAKAN BOZKAYA<sup>1</sup>

1. PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI

2. ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GASTROENTEROLOJİ

3. ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ

**Giriş-Amaç:** Nonalkolik steatohepatitis (NASH) ilk defa Ludwig ve arkadaşları tarafından alkol kullanmayan, obez, diyabetik 20 hastanın karaciğer biyopsi bulguları ile tanımlanmıştır.(1) NASH, yağ miktarının karaciğer ağırlığının %5-10'undan fazla olması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin %5'ten fazlasının yağ vakuolleri ile dolu olması olarak tanımlanır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ise; NASH, fibrozis ve sirozdan basit karaciğer yağlanması kadar karaciğer hasarının geniş bir spektrumunu kapsar. Basit hepatosteatoz karaciğerde hepatoselüler hasar olmadan var olan yağlanma, NASH ise steatoza ilave fibrosizle beraber veya fibrozissiz inflamasyon ve hepatoselüler hasarın olduğu durumdur. (2)

NASH oldukça yaygın görülen bir durumdur. Gerçek prevalansı bilinmemektedir. Ultrasonografi (USG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan genel taramalarda sıklık % 15-39 oranında bulunmuştur. Bu hastalık için risk faktörleri: Diyabetes Mellitus (DM) Tip 2, DM aile öyküsü, glukoz intoleransı, obezite, Santral obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL düzeyleri, 45 yaş üzeri olmak ve hızlı kilo vermektir.(3) Bunun yanı sıra lipid metabolizmasında bozukluk yapabilecek ilaç ve toksinler ile karbonhidrat ve lipid metabolizmasını etkileyebilecek edinsel veya konjenital metabolik bozukluklar NASH' e neden olabilir.

Tipik olarak 4. ve 5. dekatta saptanır. Hepatomegali en çok saptanan bulgudur (%25).Kronik karaciğer hastalığına ait bulgular siroz oluşmadan görülmez. Kriptojenik sirozlu hastaların büyük bir kısmının tanısı konulmamış bir NASH olduğu ileri sürülmektedir. Biyokimyasal olarak normalin 4 katına kadar çıkabilen serum aspartat amino transferaz (AST) ve serum alanin aminotransferaz (ALT) değerleri saptanabilir. Alkalan fosfataz ve gamaglutamil transferaz (GGT) düzeyi hastaların % 50'sinde bir miktar (iki kattan daha az) yükselmiştir. Bilirubin, albumin, protrombin zamanı genelde normaldir. Hastaların % 50'sinde serum ferritin düzeyleri artmıştır(4). USG'de karaciğerde yağ birikim diffüz olarak ekojenitede artışa ve BT' de karaciğer dansitesinde azalmaya yol açar. (5).

NASH histopatolojik bir tanıdır. Hastalığın şiddeti ve prognozunu belirlemede biyopsi önemli bir role sahiptir. Biopside yağlanma makroveziküler tiptir. Steatoz tüm lobüle yayılmıştır. NASH' de mixt tipte inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. İnflamasyon ağırlıklı olarak zone 3'te lokalizedir. Ayrıca Mallory hyalin cisimleri, glikojenize nükleus ve fokal hepatosit dejenerasyonu görülebilir. Başlangıçta fibrozis perivenüler ve perisinüzoidal iken daha sonra köprüleşme fibrozisi ve siroza ilerler. Hastalığın histopatolojik olarak değerlendirilmesinde Brunt ve ark. (6) tarafından önerilen sistem en yaygın kullanılır.

NASH gelişiminde temel patofizyolojik faktör olarak insülin direnci kabul edilmektedir (7). İnsülin direnci, periferik lipolizi ve yağ asitlerinin karaciğere uptake' ini artırır, hepatositlerde glikoliz ile yağ asidi oluşumu artar, mitokondrial yağ asidi oksidasyonu inhibe olur, yağ asidi yıkımı azalır, VLDL yapımını da azaltarak karaciğer hücrelerinde yağ birikimine neden olur. Bunun yanında insülin direnci CYP2E1 (sitokrom P450) ekspresyonunu artırarak prooksidanların oluşumuna yol açmaktadır (8). Yağlanmaya neden olan metabolik faktörler ve bunu takiben çevresel ve genetik uyarılar ile mikrozomal CYP2E1 indüksiyonu, serbest radikal salınımını, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu gibi olaylar ise steatozdan steatohepatite dönüşümde rol oynayan faktörlerdir. (9).

Oksidatif stres ve lipid birimi sonucunda salgılanan mediatörler ile karaciğerde kupffer ve satellit hücre aktivas-

# SÖZEL BİLDİRİLER

yonu gelişir ve böylece; kollajen sentezinde artışa ve dokuda inflamasyon ve hücre ölümüne, neden olurlar (8).

Tanı için hikaye, fizik muayene, biyokimyasal testler ve radyolojik görüntüleme ile diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması gereklidir. Karaciğer biyopsisi steatozu, inflamasyonu ve fibrozisi tanımlamak ve şiddetini belirlemek için altın standarttır (10).

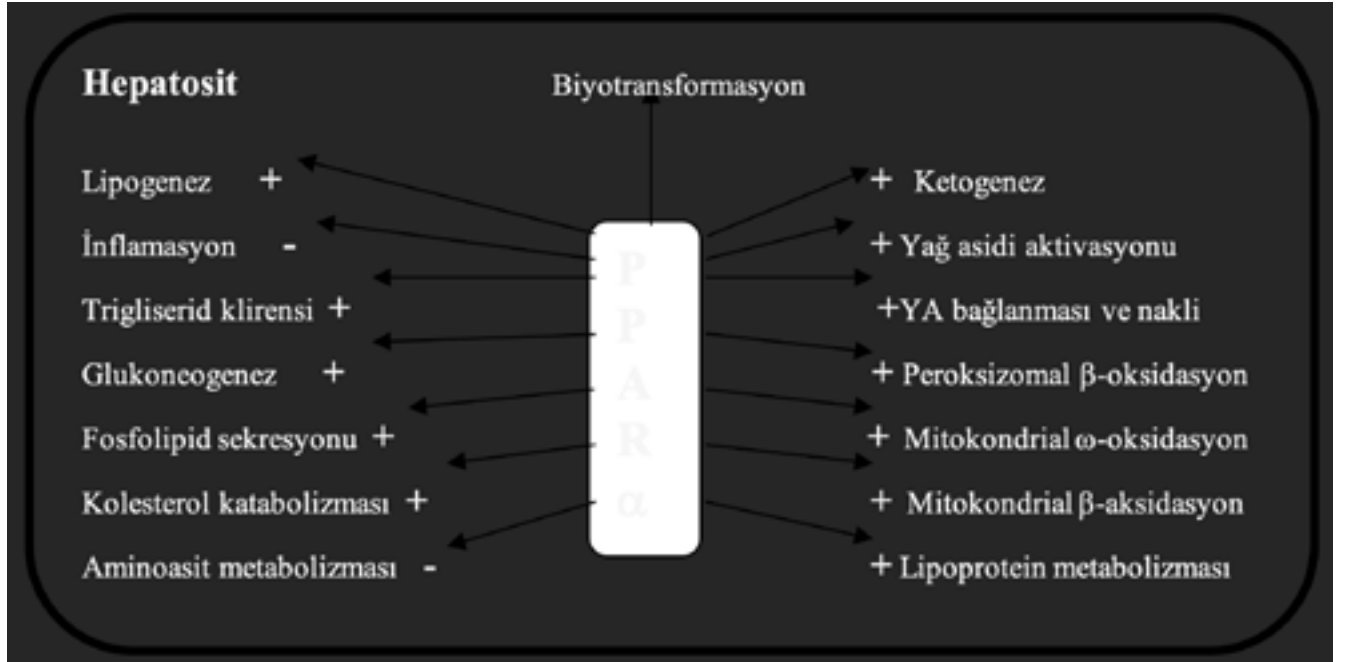
Doğal seyrinde steatoz benign seyrederken, NASH progresif seyredir. Karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir ve hepatoselüler kanser gelişebilir (3). 9 yıllık takip periyodu sonrasında hastaların % 43'ü histolojik progresyon, % 4'ünde siroz geliştiği ve %53'ünde NASH' in stabil kaldığı saptanmıştır (3).

Tedavi esas olarak uygun diyet ile kilo kaybıdır. Bu tedavi ile hastaların biyokimyasal verilerinde ve steatozda belirgin düzelme görülmüştür (5). Bunun yanı sıra insülin sensitivitesini arttıran, Metformin ve PPAR- $\gamma$  aktivatörü Thiazolidinedione'lar bu amaçla kullanılabilir(5). Hiperlipideminin azaltılması için Gemfibrozil, Klofibrat, Atorvastatin ve hepatoprotektif ajanlardan Ursadeoksikolikasit kullanılabilir (5-8). Tedavide kullanılan diğer ilaçlar demirin azaltılması, Betaine, E vitamini, N-asetilsistein ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda transplantasyondur (8).

Peroksizomlar hem hayvan hem de bitki hücrelerinde bulunan hidrojen peroksit üreten ve  $H_2O_2$ 'yi yıkan (katalaz) enzimlere sahip organellerdir. Peroksizomlar yağ asidi  $\beta$ -oksidasyonu, kolesterol biyosentezi ... vs çeşitli metabolik fonksiyonlarda görev alan enzimleri içerirler (11-12). Sitoplazma volümünün %2'sinden azını kaplarlar, proliferasyon olduğunda ise sitoplazmanın %25'ine kadar ulaşabilir (11) İlk bulunan reseptör olan PPAR- $\alpha$ 'yı takiben bu gruba ait iki reseptör daha tanımlanmıştır: PPAR- $\beta$  ve PPAR- $\gamma$ . Farklı PPAR 'lar dokuya özgü çeşitli ekspresyon paternlerine, farklı ligand bağlama özelliklerine ve gen ekspresyonunun *in vitro* veya *in vivo* değişmesi ile ortaya çıkan sonuçlara bağlı olarak farklı fizyolojik fonksiyonlara sahiptirler (14)

YA oksidasyon sisteminde rol alan anahtar enzimlerin bazıları (PPAR- $\alpha$ ) tarafından transkripsiyonel olarak kontrol edilirler (13). PPAR- $\alpha$ , karaciğerde bulunan peroksizomal, mitokondrial ve mikrozomal YA oksidasyon sistemlerinde yer alan genlerin düzenlenmesinde anahtar role sahip bir reseptör olarak tanımlanmıştır (şekil 1)

**Şekil 1** PPAR- $\alpha$ 'nın fizyolojik fonksiyonları



# SÖZEL BİLDİRİLER

Yağ asitlerinin peroksizomal beta oksidasyonu sonucu ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri NASH patogenezinde inflamasyonu başlatan olay olduğu düşünülmektedir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma Gastroenteroloji Kliniği Hepatoloji Polikliniği yanısıra, Patoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarında yürütülmüştür.

Gastroenteroloji polikliniğine ALT ve/veya AST yüksekliği ve USG, BT de karaciğer parankim ekosu artışı tespiti nedeniyle başvuran, viral, otoimmün, metabolik, genetik olarak karaciğer hastalığı nedenleri dışlanmış ve hepatositoza neden olabilecek ilaç ve alkol kullanımı bulunmayan, sirozu ve malinitesi olmayan hastalar ve karaciğer iğne biopsisinde patoloji sonucu steatohepatitis ile uyumlu bulunan çalışmaya alınmıştır. Hastaların, demografik özellikler (boy, kilo, BKİ), NASH tanı tarihi, tanı sırasında laboratuvar verileri ( tam kan sayımı, kan biyokimyası, lipid profili (LDL, VLDL, HDL, Trigliserid, Total kolesterol), ferritin, açlık insülin, açlık glukoz ve c- peptid düzeyleri, protrombin zamanı(PTZ)) tanı için kullanılan görüntüleme yöntemi(USG) kaydedildi. Her hastanın açlık insülin, açlık kan şekeri kullanılarak insülin rezistansı araştırılmak üzere Homeostasis Model Assesment ( HOMA) skoru hesaplandı (15). [ HOMA skoru: Bazal insülin ( $\mu\text{U/ml}$ ) X Açlık plazma glukoz (mmol/dl)

Biyopsiler patologlar tarafından değerlendirildi. Nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis Brunt klasifikasyonuna göre Grade 0, 1, 2, 3 şeklinde değerlendirildi (16).

İmmünohistokimyasal analizde, karaciğer biyopsi materyallerinde PPAR- $\alpha$  ekspresyonunu değerlendirilmek için poliklonal (tavşan) anti- PPAR- $\alpha$  antikoruna (insan/fare) kullanıldı.

Hepatositlerde PPAR- $\alpha$  antikoruna ait, nükleer boyanma değerlendirildi. Nükleer boyanmanın değerlendirilmesinin nedeni, PPAR- $\alpha$ ' nın nükleer bir reseptör olmasıdır. Bu amaçla her vaka için biyopsi preparatında 500' er hücre sayıldı ve nükleer boyanma gösteren hücre sayısı belirlendi.

İstatistik değerlendirmeler Ankara Üniversitesi Biyoistatistik ABD öğretim üyelerinin yardımı ile gerçekleştirildi. Çalışmada tüm hastalara ait çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerinin PPAR- $\alpha$  ekspresyonu ile ilişki bakılması için Spearman korelasyon analizi PPAR- $\alpha$  ekspresyonu ile risk faktörleri ve histolojik grade-evre , laboratuvar parametreleri ile dağılım ortalamalarının karşılaştırılması için Mann Whitney U testi kullanıldı.

**Bulgular:** Bu çalışmaya yukarıda daha önce belirtilen kriterlere uyan 40 adet NASH tanılı hasta alındı.

**Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri**

Toplam hasta sayısı	40
Ortalama yaş	47,7 ( 32-69 )
Erkek / Kadın oranı	24 / 16
BKİ	29 $\pm$ 4,3
Diabetes Mellitus var yok	8 (%20 ) 32 ( %80 )
Obezite var yok	15 ( % 37,5 ) 25 ( %62,5 )
Hiperlipidemi var yok	16 ( %40 ) 24 ( % 60 )
ALT	67,2 $\pm$ 25
AST	41,7 $\pm$ 15
GGT	52,6 $\pm$ 26
ALP	111,5 $\pm$ 6
T bil	0.78 $\pm$ 0,4

# SÖZEL BİLDİRİLER

D bil	0,13 ± 0,06
Albumin	4,6 ± 0,3
T kolesterol	216,9 ± 48
Trigliserid	188 ± 99
LDL	138 ± 35
VLDL	37,9 ± 16,6
HDL	40,3 ± 8,4
AKŞ	108,4 ± 23,8
Açlık insülin	18,9 ± 11,5
c-peptid	4,9 ± 2,2
HOMA skoru	5,3 ± 4,5
Ferritin	126,3 ± 81
Trombosit	266 ± 49
PTZ	11,5 ± 0,5

**Tablo 2:** Brunt Klasifikasyonuna göre histopatolojik değerlendirmeler

<b>Nekroinflamatuvar Grade</b>	
yok ( 0 )	0
hafif ( 1 )	15 ( % 37,5 )
orta ( 2 )	15 ( % 37,5 )
ciddi ( 3 )	10 ( % 25 )
	Total 40
<b>Fibrozis</b>	
Evre 0	13 ( % 32,5 )
Evre 1	22 ( % 55 )
Evre 2	5 ( % 12,5 )
Evre 3	0
Evre 4	0
	Total 40

Hastaların 24'ü erkek 16'sı kadın idi. Tanı anında 8'inde (%20) DM Tip 2, hiperlipidemi 16' sında (%40), obezite (BKİ ≥ 30) 15'inde (%37,5), 45 yaş üzeri 22 (%55) 1 adet jejunioleal by-pass' lı ve 1 adet Total Parenteral Nutrisyon (TPN) almış hasta mevcuttu. Hiçbir hastada siroz yoktu. DM ve hipertansiyon hastaları hariç NASH için ilaç tedavisi almıyorlardı.

Brunt Klasifikasyonuna göre tüm hastalar değerlendirildi ve nekroinflamatuvar evreleme [yok (0), hafif (1), orta (2), ciddi (3)] ve fibrozis gradelemesi ( Evre 0, 1, 2, 3, 4 ) yapıldı. Nekroinflamatuvar aktivitesi "0" ve fibrozis evresi "3 ve 4" olan hasta saptanmadı. (Tablo 4.)

Tüm hastaların laboratuvar parametreleri nekroinflamatuvar grade ve evre arasında Spearman korelasyon analizi ile ilişki bakıldığında yaş ve total kolesterol düzeyi dışında (p değeri: 0.006 r değeri: 0.429) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Spearman korelasyonda PPAR-α ekspresyonu ile trigliserid, VLDL, HDL arasında anlamlı ilişki ( p değerleri sırasıyla: 0.027, 0.007, 0.021 ) ilişki bulundu. LDL, total kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı (p değerleri sırasıyla: 0.788, 0.87) ilişki bulunamadı.

**Tablo 3: Spearman korelasyon analizi ile PPAR-α ekspresyonu ve Lipid Profili arasındaki ilişki.**

	<b>Trigliserid</b>	<b>T. kolesterol</b>	<b>VLDL</b>	<b>LDL</b>	<b>HDL</b>
<b>p değeri</b>	<b>0.027</b>	0.87	<b>0.007</b>	0.788	<b>0.021</b>
<b>r değeri</b>	-0.349	-0.274	-0.417	-0.044	-0.365

Spearman Korelasyon analizi ile PPAR-α ekspresyonunu ile glukoz metabolizması, yaş, BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 4:** PPAR- $\alpha$  ekspresyonu ile glukoz metabolizması, yaş, BKİ arasında Spearman korelasyon analizine göre ilişkisi.

	AKŞ	Açlık İnsülin	c-peptid	HOMA skoru	YAŞ	BKİ
<i>p değeri</i>	0.432	0.872	0.060	0.486	0.432	0.869
<i>r değeri</i>	- 0.128	- 0.026	- 0.300	- 0.114	- 0.128	- 0.008

Mann Whitney U testine göre PPAR- $\alpha$  ekspresyonu ile serum ferritin, c-peptid, açlık insülin, AKŞ, LDL, T.kol, D bil, T bil, AST, ALT, ALP, GGT, albumin, PTZ, trombosit, HOMA skoru, yaş, cins, obezite, BKİ (  $\geq 25$  ), Nekroinflamuar grade-evre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

**Tablo 5:** Mann Whitney U testine göre PPAR- $\alpha$  ekspresyonlarının klinik parametreler ile ilişkisi

Hasta grubu	PPAR- $\alpha$ ekspresyonu Mean $\pm$ SD	P değeri
Yaş > 45 $\leq 45$	402,4 $\pm$ 113 385 $\pm$ 121	0,262
Cins Kadın Erkek	376,5 $\pm$ 143,9 406,6 $\pm$ 94,6	0,633
DM	412,3 $\pm$ 46,3	0,396
Obezite	378,7 $\pm$ 132,5	0,543
BKİ ( $\geq 25$ )	388 $\pm$ 124,7	0,985

**Tablo 6:** Mann Whitney U testine göre PPAR- $\alpha$  ekspresyonlarının histopatolojik değişiklikler ile ilişkisi

Hasta grubu	PPAR- $\alpha$ ekspresyonu Mean $\pm$ SD	P değeri
Nekroinflamuar grade (0-1) grade ( 2-3)	439,4 $\pm$ 28,6 367,7 $\pm$ 139,3	0,053
Fibrozis evre (0) evre (1-2)	387,2 $\pm$ 124,2 398,1 $\pm$ 114	0,985

Vakaların ortalama HOMA skoru: ortalama 5.3 $\pm$ 4.5 idi. Mann Whitney U testine göre değerlendirilirken 3 adet cut-off değeri kullanıldı. Daha önce yapılmış sağlıklı kontrollerden elde edilen bu değerler (1.6, 2.2, 3.1) kullanıldı. Bizim çalışmamızda HOMA skorunun 3 ayrı değeri ile PPAR- $\alpha$  ekspresyonu arasındaki ilişki bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

**Tablo 7:** PPAR- $\alpha$  ekspresyonu ile HOMA skorunun 3 ayrı değeri arasındaki ilişki ( Mann Whitney U testi)

	HOMA 1.6 <sup>(51)</sup>	HOMA 2.2 <sup>(50-52)</sup>	HOMA 3.1 <sup>(53)</sup>
PPAR- $\alpha$ eks. Mean $\pm$ SD	393.6 $\pm$ 119	387.2 $\pm$ 124.3	389 $\pm$ 123
P değeri	0.503	0.517	0.548

Hastaların kolesterol ve trigiliserid düzeylerinin normal veya yüksek olmasına (Tablo 8'te belirtilen değerler) göre PPAR- $\alpha$  ekspresyonu ile arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Mann Whitney U testine göre T kolesterol, LDL ( p değerleri sırasıyla; 0,389, 0,557 ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı, Trigiliserid, VLDL, HDL arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p değerleri sırasıyla; 0,025, 0,003, 0.018).

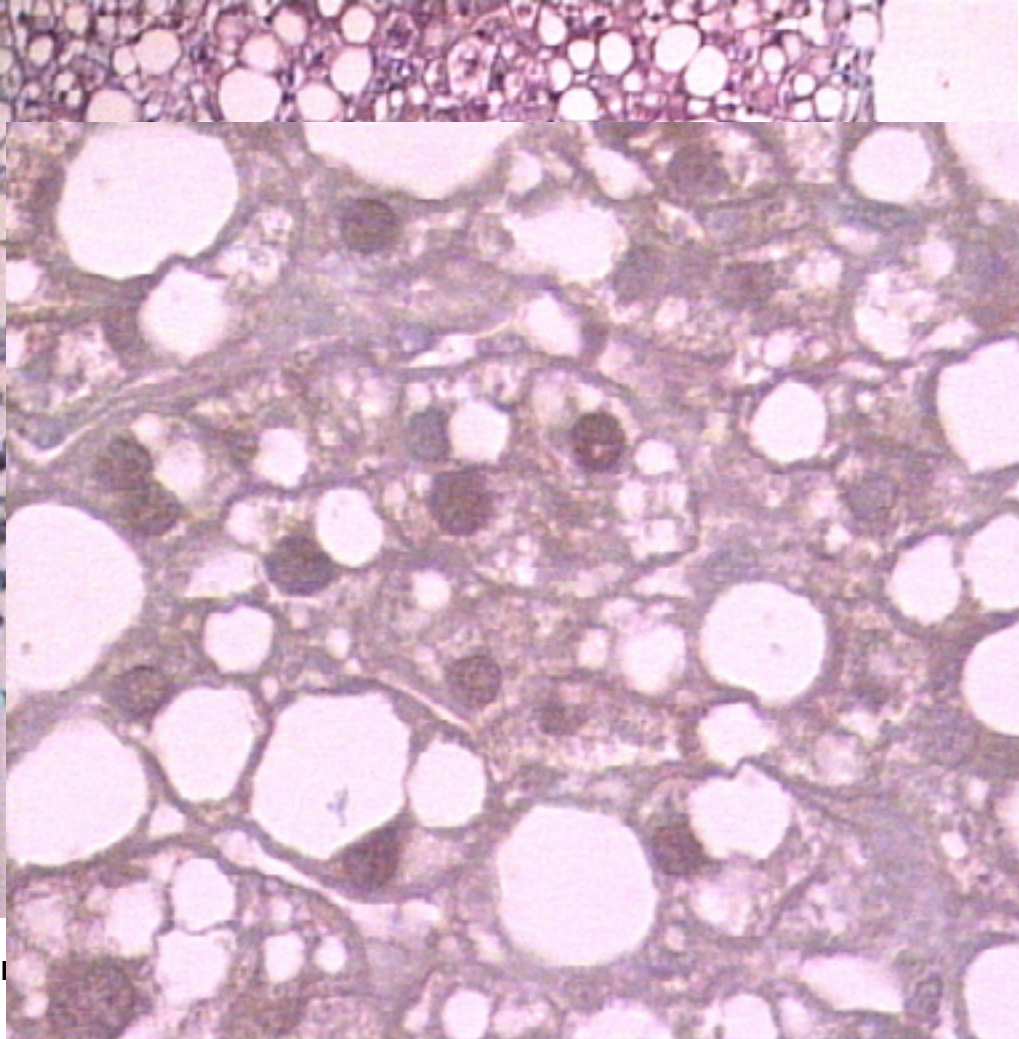
**Tablo 8:** Serum Lipid Profiline göre PPAR- $\alpha$  ekspresyonu (labelling index)

( Mann Whitney U testi)

# SÖZEL BİLDİRİLER

Lipid profili	PPAR- $\alpha$ ekspresyonu				P değeri
	Median	Min	Max.	Mean $\pm$ SD	
<b>Trigliserid</b> 200mg/dl üzeri 200mg/dl altı	426 442	4 315	462 483	327,9 $\pm$ 171,1 430,5 $\pm$ 44	<b>0,025</b>
<b>Total kolesterol</b> 200mg/dl üzeri 200mg/dl altı	436 444	4 315	483 476	381,8 $\pm$ 133,1 424,4 $\pm$ 53,9	0,389
<b>VLDL</b> 40mg/dl üzeri 40 mg/dl altı	390 443	4 145	451 483	314,5 $\pm$ 173,9 424,9 $\pm$ 67	<b>0,003</b>
<b>LDL</b> 130mg/dl üzeri 130 mg/dl altı	436 444	53 4	483 476	391 $\pm$ 118,5 399 $\pm$ 116	0,557
<b>HDL</b> 30mg/dl üzeri 30mg/dl altı	435 470	4 430	476 483	385 $\pm$ 121 461,2 $\pm$ 21,7	<b>0,018</b>

Multivariyet analiz sonuçlarına göre PPAR- $\alpha$  diğer faktörlerden bağımsız olarak trigliserid düzeyini belirlediği bulundu. Bunun sonucunda yapılan ROC analizi ile PPAR- $\alpha$  cut-off değeri 439.5 olarak belirlendi. (sensitivite:0,78, spesifite: 0,61). PPAR- $\alpha$  düzeyindeki her bir birimlik azalma trigliserid düzeyinde, bir birimlik artışa neden olduğu görüldü.



yonuna göre evre-2)



# SÖZEL BİLDİRİLER

**Resim 2 :** Hepatositlerde nükleer PPAR- $\alpha$  pozitifliği ( 490/500 Anti-PPAR- $\alpha$  X100) Vaka II

**Sonuç:** Bu çalışmada NASH tanılı toplam 40 hastanın karaciğer biopsi materyallerinde PPAR- $\alpha$  ekspresyonuna bakıldı ve bu ekspresyonun klinik, laboratuvar parametreleri ve histopatolojik grade-evre arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %60' ı erkek, %40'ı kadın idi. Bizim hastalarımızın % 85'i fazla kilolu (BKİ  $\geq$  25) ve %37.5' i obez (BKİ $>$  30) idi. Hastaların büyük bir bölümünde normal kilonun üzerinde olması sadece obezitede değil aynı zamanda BKİ arttıkça steatozun arttığını göstermekte idi (17). Bizim vakalarımızda DM sıklığı %20 ve insülin resistansı (HOMA  $>$  3.1) %75 ile diğer seriler ile uyumlu idi.(18-19) Bizim vakalarımızın %20' sinde hipertrigliseridemi, %70'inde hiperkolesterolemi, %60'ında LDL yüksekliği, %30'unda VLDL yüksekliği ve %12.5' nda HDL düşüklüğü saptandı.

PPAR- $\alpha$  NASH gelişiminde yağ asidi oksidasyonunu artırarak hem trigliseridlerin mitokondrial  $\beta$ -oksidasyon ile kullanımını sağlamaktadır. Ancak yağ asitlerinin fazla olduğu durumlarda PPAR- $\alpha$  peroksizomal  $\beta$ -oksidasyon sistemini uyararak serbest oksijen radikalleri oluşumuna yol açmaktadır. PPAR- $\alpha$  bu yönleri ile iki yönlü işlevi olan bir reseptör şeklinde davranır. PPAR- $\alpha$ 'nın hiç bulunmaması (PPAR- $\alpha$  null farelerde gözleendiği gibi (20) steatoza ve vücut yağ oranında artışa, bunun yanında ekspresyonun artışı ise reaktif oksijen radikallerinin artışı ile steatohepatitise neden olmaktadır.

Çalışmamız sonucunda PPAR- $\alpha$  ekspresyonu nükleer boyanması vakaların büyük çoğunda yüksek oranda pozitif bulundu. Ancak sağlıklı populasyondan oluşmuş bir kontrol grubunun olmaması bu çalışmanın temel eksikliğidir. Etik nedenler ve teknik sorunlar nedeniyle tamamen sağlıklı populasyondan karaciğer biopsisi elde edilmesi ve bu biopsilerde PPAR- $\alpha$  ekspresyonunun değerlendirilmesi yapılamadı. PPAR- $\alpha$  ve NASH ile ilişkisini inceleyen bir çalışma da bulunmaması nedeniyle bir karşılaştırma yapılamadı. NASH olgularında artmış bir PPAR ekspresyonu söz konusu olabilir. Bu günkü bilgilerimiz dâhilinde serbest YA, uzun zincirli poliansature YA, eikozanoidlerden L $\alpha$ -kotiolen B4, Prostoglandin D1-D2 bilinen en iyi doğal PPAR- $\alpha$  ligand aktivatörleridir(21). Artmış ekspresyon artan yağ asidi yükünü kompanse etmek ve yağ asiti oksidasyonunu artırınaya yönelik olabilir.

Ancak ilginç olarak istatistiksel analizler sonucunda Spearman ve Mann Whitney U testine göre PPAR- $\alpha$  ile trigliserid, total kolesterol, HDL arasında anlamlı negatif bir ilişki bulundu. Yağ asitlerinin PPAR- $\alpha$  ekspresyonunu artırması beklenirken böyle negatif bir ilişkinin olması PPAR- $\alpha$ 'nın artan yağ asiti yüküne karşın yeterince aktive olmaması veya baskılanmasını akla getirir. Ancak böyle bir değerlendirmenin yapılması için peroksizom proliferatör yanıt elementleri (PPYE) tespit edilmelidir. Bizim çalışmamızda bu yapılmamıştır ve vakaların büyük bir bölümünde PPAR- $\alpha$ 'ın genetik bir nedenle yeterince aktive olamaması çok muhtemel gibi görünmemektedir.

PPAR- $\alpha$ 'nın aktive olması sonucunda oluşan reaksiyonlar ve sitokinler tarafından down-regülasyona uğradığı daha uygun bir teori gibi durmakta. Artan reaktif oksijen radikalleri bunun sonucunda artan IL-8 ve TNF- $\alpha$  bu durumdan sorumlu olabilir. Konstantin ve ark. (22) yaptığı bir çalışmada sıçanlara TNF- $\alpha$  verilmesi sonrası karaciğer dokusunda PPAR- $\alpha$ ' yı kodlayan mRNA, AOX, PPAR- $\alpha$  proteini ve katalaz çalışılmış. Çalışma sonucunda TNF- $\alpha$  ile verilmiş sıçanlarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde mRNA, PPAR- $\alpha$  proteini ve AOX düzeyinde azalma saptanmış (23).

Sonuçlarımızın yorumu olarak PPAR- $\alpha$ 'nın baskılanmış olması ile başlayan azalan yağ asiti oksidasyonunu, yağ birikiminin artması ile beraber artan karaciğer yağlanması ve NASH gelişimi sonucunu doğuruyor olabilir. Bu durumda, kan lipid anormallikleri (hipertrigliseridemi) de baskılanmış PPAR- $\alpha$  bağlı olabilir. Bunu test etmek için lipid anormalliklerini bağımsız etkileyen faktörleri multivariate analizde test ettik. Bu analiz sonuçlarına göre PPAR diğer faktörlerden bağımsız olarak trigliserid düzeyini belirliyordu. Bu da PPAR- $\alpha$  ve/veya PPAR- $\alpha$  aracılıklı hücresel yanıtların hiperlipemi ve yağlanmanın ortaya çıkışında belirleyici olabileceğini göstermektedir. Bu baskılanma genetik olarak belirlenebileceği gibi obesite gibi predispose edici koşullarda artan sitokin yükü aracılığıyla sekonder olarak da ortaya çıkıyor olabilir. Kliniğimizde yapılmış olan önceki bir çalışmada PPAR- $\alpha$  L162V polimorfizminin NASH'li hastalarda sıklığı araştırılmış ve NASH'li vakalarda kontrol grubuna göre anlamlı artış olmadığı görülmüş. L162V PPAR- $\alpha$  genlerinin transkripsiyonel aktivasyonunu artırmaktadır. Bu polimorfizmin NASH'li has-

# SÖZEL BİLDİRİLER

olarak ilişkili olmaması, PPAR- $\alpha$ 'nın lipidlerle negatif ilişkide olması genetik faktörden ziyade sitokin artışı gibi olaylara ikincil olduğunu düşündürmektedir(24). Bilindiği gibi obez bireylerde adipoz dokudan salgılanan leptin, TNF- $\alpha$  ve olası başka sitokinler PPAR- $\alpha$  ekspresyonunu baskılıyor olabilir. Bu durumda PPAR- $\alpha$ 'nın az eksprese olması hipertrigliseridemi ve karaciğerde yağ birikimi ile NASH'e steatoz aşamasında katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda NASH'li hastalarda PPAR- $\alpha$  ekspresyonunun serum trigliserid, HDL, VLDL ile negatif bir ilişkide olduğunu saptadık. Sonrasında yapılan istatistiksel analizde PPAR- $\alpha$ 'yı trigliserid düzeyi için diğer faktörlerden bağımsız bir etken olması serum lipid anormalliklerinden sorumlu olabileceğini belirledik. Ancak insalarda bu ilişkiyi inceleyen ve beraberinde sitokin ölçümlerinde yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için PPAR- $\alpha$  mRNA ve hastalardan TNF- $\alpha$ , IL8 gibi sitokinleri çalışmadık. Bu çalışmamızın en büyük eksiğidir. Ancak bu çalışmadan yıllar sonra yine NASH ve PPAR- $\alpha$  ilişkisi France ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada PPAR- $\alpha$  mRNA çalışılmış. NAYKH olan grupta yağlanma olmayan gruba göre daha düşük bulunmuş. (25) Dahası bu çalışmada NASH aktivite skoru ve fibrosiz artıkça PPAR- $\alpha$  mRNA'nın azaldığı görülmüş. Bizim çalışmamızda PPAR- $\alpha$  ekspresyonu ve yağlanma ve hatta NASH aktivite skoru ve fibrozis arasında ilişki bulamamıştık. Dahası Kersten ve ark. ise 34 karaciğer biyopsisinde PPAR- $\alpha$  boyaması yapmışlar. Bu biyopsilerin 13'ü normal, kalan 21 biyopsi ise yağlı karaciğerin değişik evrelerindeki hastalar imiş. PPAR- $\alpha$  steatozu olan hastalarda daha düşük derecede boyanmış. Bunun yanında steatozun derecesi ile PPAR- $\alpha$  boyanması negatif bir korelasyon bulunmuş. Steatoz karaciğerde PPAR- $\alpha$ 'nın azalmasının nedenini araştırmacı TNF- $\alpha$  ve IL 1 $\beta$ 'nin artışına bağlı olabileceğini ifade etmiştir.(26). Bizim çalışmamızda PPAR- $\alpha$  ekspresyonu ile steatoz evresi arasında bir ilişki yoktu. PPAR- $\alpha$  ekspresyonu NASH'te artmış olabileceğini düşündük. Ancak sağlıklı karaciğer verilerimiz olmadığı ve mRNA, TNF- $\alpha$  ve birçok olası sitokini çalışmadığımız için yorum yapmak ve başka çalışmalarla karşılaştırmak güç olacaktır. Ancak trigliserid düzeyi ile PPAR- $\alpha$  ekspresyonu arasındaki ilişki ile Kersten ve ark. çalışmasındaki steatoz ile olan negatif ilişki benzer kavramları ifade etmektedir. Yani Bu durumda PPAR- $\alpha$ 'nın az eksprese olması hipertrigliseridemi ve karaciğerde yağ birikimi ile NASH'e steatoz aşamasında katkıda bulunabilir.

## REFERANSLAR

1. Ludwig J, Viggiano TR, Mc Gill DB, Ott BJ, Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo clinic Proc 1980; 55:434-38.
2. Cairns SR, Peters TJ. Biochemical analysis of hepatic lipid in alcoholic and diabetic and control subject. Clin Sci 1983. 65:645-52
3. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparal N, Liu YC, McCullough AJ. Non-alcoholic fatty liver disease. A spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999; 116:1413-9
4. Poul Angulo, MD. Nonalcoholic fatty liver disease. N. Eng. J. Med 2002; 346:1221-31
5. Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S. Nonalcoholic steatohepatitis: What we Know in the millennium. Am J Gastroenterology 2002; 97 2714-24
6. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology Semin Liver Dis 2001; 21:3-16
7. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. Hepatology 2003; 37:1202-19
8. Carl M Oneta, Jean-Francois Dujour. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenetic considerations. Swiss med WKLY 2002; 12:493-505.
9. Domenico F, Francesco B, Daniele P. New Insights into the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Gut-Derived Lipopolysaccharides and Oxidative Stress. Nutrients 2020 Sep. 10;12(9): 2762
10. Younossi ZM, Diehl MA, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: Agenda for clinical research. Hepatology 2002; 35:746-52
11. Reddy K, Rao MS. Peroxisome proliferators and cancer: mechanism and implications. TIPS. 1986; 438-443
12. Reddy JK, Mannaerts GP. Peroxisomal lipid metabolism. Annu Rev Nutr. 1994; 14:343-370
13. Reddy JK, Hashimoto T. Peroxisomal - oxidasyon and peroxisome proliferatör- activated receptor: an adaptive metabolic system. Annu Rev Nutr 2001; 21:193-230

# SÖZEL BİLDİRİLER

14. Corton JC, Lapinkas PJ, Gonzales FJ. Santral role of PPAR- in the mechanism of action of hepatocarcinogenic peroxisome proliferators. *Mutation Research*.2000; 448:139-51
15. Bonora E, Kiechl S, Oberholzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeum M, Willeit J: Homeostasis model assessment closely mirrors the glucoze clamp technique in the assessment if insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000 23:57-63 2
16. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, ve ark. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *AM, J Gastroenterol.* 1999;94:2467-74
17. Kral JG: Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabol* 1993 42; 548-551
18. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G ve ark. Prospective evaluation of un-explained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *AM J Gastroenterol* 1999; 94:3010-14
19. Sempos CT, Cleeman JI, Carrol MD ve ark; Prevalence of high blood cholesterol among US adults. An update based on guidelines from the second report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel. *JAMA* 1993 269(23): 3099-14
20. Lee SS, Pineau T, Drago J, et al. Targeted disruption of the alpha isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators. *Mol Cell Biol*.1995; 15:3012-3022.
21. S. Mandrad, M. Müller, S. Kertsen ve ark: Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  target genes. *CMSL Cellular and Molecular Life Science* 2004; 61:393-416
22. Konstantin B. Alfred V. H. Dariush Fahimi ve ark. TNF- $\alpha$  downregulates the peroxisome proliferator activated receptor- $\alpha$  and the mRNAs encoding peroxisomal proteins in rat liver. *Elsevier* 1997; 412: 385-387
23. M. Sakai, Y. Matsushima-Hibiya, M. Nuishizawa and S. Nishi. *Cancer res.* **55** (1995), pp. 5370-5376.
24. H.Verdi, ES, Koytak, H. Bozkaya. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha L162V polymorphism in nonalcoholic steatohepatitis and genotype 1 hepatitis C virus-related liver steatosis. *J Investing Med* 2002; 53(7): 353-9
25. S. Francque, A. Verrijken, S. Caron, J. Prawitt, R. Paumelle, B. Derudas, P. Lefebvre, M.R. Taskinen, W. Van Hul, I. Mertens, G. Hubens, E. Van Marck, P. Michielsen, L. Van Gaal, B. Staels, PPARalpha gene expression correlates with severity and histological treatment response in patients with Non-alcoholic Steatohepatitis, *J Hepatol*, (2015). [
26. S. Kersten, R. Stienstra, The Role and Regulation of the Peroxisome Proliferator Activated Receptor alpha in Human Liver, *Biochimie* (2017), doi: 10.1016/j.biochi.2016.12.019.

### OSTEOARTRİT HASTALARINDA SELEKTİF COX-2 İNHİBİTÖRÜ SELEKOKSİB'İN GASTROİNTESTİNAL YAN ETKİLERİNİN İNDOMETAZİNLE KARŞILAŞTIRILMASI

SİBEL ADA<sup>1</sup>, MELEK ÖZER<sup>2</sup>, LAİKA KARABULUT<sup>3</sup>

1. PROF. DR.CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ, NEFROLOJİ BÖLÜMÜ
2. PROF. DR.CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ, ROMATOLOJİ BÖLÜMÜ
3. PROF.DR.CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ, GASTROENTEROLOJİ

**Giriş:** İnsanoğlu artan tıp bilgisi ve teknoloji sayesinde ortalama yaşam süresini uzattıkça insan nüfusu giderek artmaktadır. Yaşlı insan nüfusundaki büyük artış, halk sağlığı alanında 21.yüzyılın en önemli değişikliğidir. Önümüzdeki 20 yıl içerisinde 65 yaşın üzerindeki insan sayısının ikiye katlanacağı tahmin edilmektedir(1). 2017 Küresel Hastalık yükü çalışmasından elde edilen verilere göre kalça ve diz osteoartrit (OA) insidansının 100.000'de 195 vaka olarak tahmin edilmiştir(2).

Osteoartrit tanısı, sınıflama ve tanı standardizasyonu için American College of Rheumatology (ACR) 1981'de kriterler yayınladı ve tutulan anatomik bölgeye (diz, el ve kalça) göre sınıflama idiyopatik ve sekonder OA şeklindedir. Risk faktörleri genetik, cinsiyet, orta-ileri yaş, geçirilmiş eklem yaralanması, kas gruplarının güçsüzlüğü, eklemdeki şekil bozuklukları, hipermobilitate, immobilizasyon, periferik nöropati, kemik mineral yoğunluğunda artış, akromegali ve kalsiyum kristal depolanma hastalığıdır(3).

Osteoartrit hastalarında tedavi, analjezik ve anti-inflamatuvar etkilerinden dolayı nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) OA'e bağlı ağrı ve tutukluğun tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç sınıfıdır(4).

NSAİİ tarafından indüklenen gastrointestinal sistem (GİS) toksisitesi sanayileşmiş ülkelerde ilaca bağlı istenmeyen ciddi olayların en yaygınlarından(5). Düzenli olarak NSAİİ alan hastalarda yapılan üst endoskopik araştırmalarda mide veya duodenum ülser prevalansının %15-30 olduğu ve klinik açıdan önemli GİS komplikasyonlarının yıllık insidansının %2'ye yaklaştığı saptanmıştır (6.7). Gastropatilere bağlı sağlık bakım giderleri, bunlarla ilişkili iş ve verimlilik kaybıyla önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır(6).

NSAİİ'lerin birincil etkisi, siklooksijenazı (COX veya prostaglandin sentaz [PGHS])inhibe etmektir; NSAİİ'ler, arazişik asidin prostaglandinler, prostasiklin ve tromboksanlar dahil olmak üzere metabolitlerine dönüşümünü bozar(8). COX iki izoform şeklinde bulunur. COX 1 (PGHS-1) ve COX-2 (PGHS-2) dir. COX-1 GİS mukoza bütünlüğünü sürdürmek gibi hemostatik işlevlerden sorumlu olan PG'i üreten yaygın olarak bulunan yapısal bir izozimdir(9). NSAİİ COX-1'i ve COX-2'yi farklı derecelerde inhibe eder(9). NSAİİ'lerin terapötik aktivitesinin primer olarak COX-2 inhibisyonundan, toksisitesininse COX-1 innhibisyonundan kaynaklandığı bilinmektedir(10). Erken klinik çalışmalar endoskopik ülserlerin COX-2 spesifik inhibitörleri ile anlamlı olarak azaldığını göstermektedir(11).

COX-1 çoğu dokuda bulunmakta ancak değişkendir. Normal hücresel süreçleri (mide sitoproteksiyonu, vasküler hemostaz, trombosit agregasyonu ve böbrek fonksiyonu gibi) düzenleyen bir "temizlik" enzimi olarak tanımlanır ve hormonlar veya büyüme faktörleri tarafından uyarılır.COX-2, beyinde, böbrekte, kemikte ve muhtemelen diş üreme sisteminde yapısal olarak eksprese edilir(12).

COX-2'yi selektif olarak inhibe eden bir NSAİİ olan Selekoksib, ABD Gıda ve İlaç Dairesi(FDA) tarafından onaylanmıştır. Selekoksib in-vitro olarak COX-2'yi engellediği ve COX-1 aktivitesini koruduğu, OA ve Romatoid Artrit (RA) tedavisinde etkin olduğu ve hayvan modelleriyle normal gönüllü insanlarda GİS'teki zararlı etkileri azalttığı gösterilmiştir(22).

# SÖZEL BİLDİRİLER

Bu çalışmanın amacı OA'in kötüleşen belirti ve semptomlarının NSAİİ ile yapılan tedavisinde sıkça kullanılan indometazin (indomethacin) selektif COX-2 inhibitörlerinden Selekoksib ile gastroduodenal mukoza üzerine yan etkilerinin ve klinik etkinliğinin endoskopik çalışma ile karşılaştırılması esasına dayanmaktadır

**Gereç Ve Yöntem:** Çalışmamıza diz osteoartriti nedeniyle en az altı aydır yakınmaları olup NSAİİ tedavisi alan, Amerikan Romatoloji Derneğinin(ACR) klinik kriterlerine primer diz osteoartriti açısından uyan I-II-III. fonksiyonel sınıflara dahil olan, temel ağrı değerlendirmeleri orta-şiddetli-ağır (Licert skalası) ve 40yaş üzerindeki kadın ve erkek hastaların alınması uygun bulundu.

Başlangıçtaki endoskopide diğer enflamatuvar artritler, aktif duodenal gastrik veya özafajial ülserleri, pilor obstrüksiyonu veya eroziv özafajiti, gastroduodenal cerrahi öyküsü olan, aktif veya hikayesinde malignitesi olanlar, serum kreatinin 2mg/dL üzerinde olan, hesaplanan kreatinin klirensi 30ml/dk/1.73m<sup>2</sup> düşük olanlar, dışkıda gizli kan pozitif, konjestif kalp yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, son beş yılda herhangi bir malignite öyküsü olan, son iki yılda geçirilmiş serebrovasküler olaylar geçiren, kanama diyatezi olan veya antikoagülan tedavi, kortikosteroidler, tiklopidin veya aspirine ihtiyaç duyulan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Başlangıç muayeneleri sonrasında ilk 15 gün ayda bir kez olmak üzere 3 ay arayla hastaların her defasında fizik muayene, Western Ontario v McMaster Üniversiteleri(WOMAC) indeksi, Likert indeksi , vizüel analog skalası(VAS), kan sayımı ve rutin biyokimyasal tetkikleri yapıldı.

Üç ay süren bu prospektif çalışmada hastalar iki haftalık ilaçsız (wash-out) döneminden sonra iki gruba ayrıldı. Endoskopik biyopsi ile Helicobacter pylori başlangıçta yapılan endoskopide antrum, corpus, angulustan alınan biyopsilerin patolojisine bakıldı. Birinci gruba İndometazin 3x25 mg/gün, ikinci gruba Selekoksib 2x100 mg/gün 12 hafta verildi. Çalışmamızda 1.ve 12.haftada endoskopileri yapıldı. Endoskopik incelemede ülser çapı 3 mm den büyük olarak tanımlandı. Erozyon ise herhangi bir boyutta olmayan mukoza çatlağı olarak değerlendirildi.

Diz OA'nin tarama veya klinik değerlendirmeleri Likert skala, VAS; WOMAC Osteoartrit İndeksini içermektedir.

İstatistik analizler SPSS 22.0 programında hesaplanmıştır. Sayısal değerlendirmelerde ortalama değerler ve standart sapmalar rapor edilmiştir. Gruplar arasındaki istatistiksel farklar ANOVA (analysis of variance) yöntemi ve %95 güven aralığında değerlendirilerek, gruplar arasındaki ilişkiler Tukey's post-hoc yöntemiyle saptanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmada toplam 50 OA hastasını İndometazin 3x25 mg (n=25) ve Selekoksib 2x100 mg(25) olarak iki gruba randomize ettik. Çalışmaya alınan hastaların 42'si (%84) kadın, 8'i (%16) erkekti. İndometazin grubunun 20'si (%80) kadın, 5'i (%20) erkekti. Selekoksib grubunun 22'si(%88) kadın 3'ü(%12) erkekti Hastaların yaş ortalaması İndometazin grubunda 58 ±9(42-72) iken, Selekoksib grubunda 57±7 yaş (41-71) idi. Başlangıçtaki özellikler tedavi grupları arasında benzerdi. Tablo 1'de hastaların başlangıç özellikleri gösterilmiştir.

**Tablo 1.Hastaların başlangıç özellikleri**

	İndometazin 3x25 mg n=25	Selekoksib 2x100 mg n=25
Yaş	58±9	57±7,42
Erkek/kadın. (%)	20/80	12/88
Boy (cm)	157±7	158±5
Vücut ağırlığı (kg)	81±12	78±10
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	32.9±5,03	31,4±3,56
Hastalık süresi (yıl)	4,52±2,29	5,04±1,67
Bazal erozyon (%)	20 (80)	24 (96)
H.pylori pozitifliği (%)	20 (80)	23 (92)

# SÖZEL BİLDİRİLER

Hastaların tümüne ACR'nin radyolojik ve klinik değerlendirmelerine göre OA'in sınıflandırılması yapılmıştır. Hastaların çoğu radyolojik olarak Kellgren-Lawrence sklasına göre grade 1-2-3 'de olup ACR'nin diz OA kriterlerine uyan özellikleri vardı.

Çalışmaya alınan hastaların OA süresi İndometazin grubunda ortalama 4,5 yıl (1-10) ve Selekoksib grubunda ortalama 5 yıl (2-9) idi. İki grup arasında hastalık yılı birbirine yakındı.

H.pylori açısından hastalar başlangıçta yapılan gastroskopi esnasında alınan antrum, korpus ve angulus biyopsileriyle patolojik olarak değerlendirildi. İndometazin grubunda 25 hastanın 20'si (%80) H.pylori pozitif, . Selekoksib grubunda 25 hastanın 23'ü (%92) H.pylori pozitif. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda fark saptanmadı(p=0,522).

**Güvenilirlik ve tolerabilite:** Çalışmanın 12.haftasının sonunda selekoksib ile tedavi edilenlerde, indometazin ile tedavi edilen gruba göre 3mm> büyük çaplı gastroduodenal ülserlerin kümülatif insidansı modifiye edilmiş güvenilir popülasyonda anlamlı olarak daha düşük bulundu(p<0001).

İndometazin grubunda toplam 6 (%24) hasta tedaviyi tamamlayamadı. Selekoksib grubunda 6 (%24) hasta tedaviyi tamamlayamadı. İki hastada etkisizlik, iki hastada tedaviyi reddetme ve iki hastada istenmeyen yan etkiler nedeniyle ilaç bırakıldı. Her iki grupta ilacı bırakma benzer oranlardaydı.

Selekoksib grubunda bir hasta alerjik reaksiyon nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Hastada ürtikeryal döküntü ve kaşıntı semptomları ortaya çıkmıştı. Selekoksib alan obez ve yaşlı bir erkek hasta miyokarda enfarktüsü nedeniyle koroner bypass operasyonu geçirdi. İndometazin grubunda ise yeni gelişen ödem nedeniyle ilaç sonlandırıldı. Yapılan biyokimyasal testleri normal olarak değerlendirildi. Her iki grupta ilaç etkisizliğine karar verebilmek için VAS indeksi, Likert indeksi ve WOMAC skalasına göre yapılan değerlendirmeler dikkate alındı. Tedaviyi reddetmeyse hastaların ikinci yapılacak gastroskopiye kabul etmemelerinden dolayıydı.

İndometazin grubunda ilk ve son endoskopi arasında 25 hastanın 19'u (%76) tedaviyi tamamladı ve gastroskopileri tamamlandı. Bu hastaların 13'ünde (%70) değişim gözlenmezken 6'sında (%30) gastrointestinal erozyon saptanmıştır. Bu araçlar göz önüne alındığında indometazin grubunda ilacın gastrointestinal erozyon oluşturması açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı(p<0,014).

Selekoksib grubundaysa 25 hastanın 19'u (%76) tedaviyi tamamladı ve gastroskopileri tekrarlandı. Bu hastaların 17'sinde (%84) değişim gözlenmezken 2'sinde(%16) gastroduodenal erozyon saptandı. İstatistiksel olarak selekoksib grubunda ilacın gastroduodenal erozyon oluşturması açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0157).İndometazin ve Selekoksib grubunun gastroduodenal erozyon oluşturmasında anlamlı bir fark bulunmamıştır(p=0,247).

H.pylori ile gastroduodeanl erozyon oluşumu karşılaştırıldığında H.pylori pozitif olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı erozyon geliştiği gözlenmiştir (p<0,014).H.pylori negatif olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı erozyon oluşmadığı gözlenmiştir(p=0157).

Selekoksib grubunda mide polibine sahip iki hastanın üç aylık tedavisi sonrasında yapılan gastroskopilerinde mide polibinin gerilediği görülmüş ve polip tespit edilmemiştir. Mide polibinin patolojik incelemesinde hiperplastik karakterde olduğu saptanmıştır.

Selekoksib grubunda bir hastada 12haftalık tedavi sonunda midede yanma olması üzerine yapılan gastroskopiye duodenum ülseri saptandı.

İki grupta hiçbir hastada kanama perforasyon veya obstrüksiyon saptanmadı.

**Tartışma:** Oniki haftalık çalışmamızda OA hastalarındaki gastroduodenal ülserlerin insidansı Selekoksib kullananlarda İndometazin kullananlara göre düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0,247).Her iki

# SÖZEL BİLDİRİLER

grupta ilacı bırakma insidansı İndometazin grubunda 6 (%24),Selekoksisib grubunda 6 (%24) ve benzer orandaydı.

NSAİ ilaçlar RA ve OA' de inflamasyon ve ağrıyı gidermek için sık kullanılmaktadır(14).Bu ajanlar semptomları hafifletse de çok iyi bilinen riskleri beraberinde taşımaktadır. Gastrointestinal kanama, ülser perforasyon gibi ciddi yan etkileri ve trombosit üzerindeki etkileri nedeniyle, bu ilaçların kullanımında sakıncalar ortaya çıkmaktadır (15,16). Bir çalışmaya göre NSAİİ kullananlarda kullanmayanlara oranla kanama, perforasyon ve hospitalizasyon riski üç kat artmıştır(16).

ACR kriterlerine göre grade 1,2,3 olan hastalar değerlendirildi. Elli hastanın 42'si (%84) kadın, 8'i (%16) erkekti. Erkek/kadın oranı 2/5'ti. Osteoartrit 55 yaş altındaki kadın ve erkeklerde benzer sıklıkla görülmesine rağmen, 55 yaşın üzerindeki kadınlarda sık görülür ve daha şiddetlidir (17).Bizim çalışmamızdaki hasta grubunda yaş ortalaması İndometazin grubunda 57,Selekoksisib grubunda ise 59,70'ti.

Çalışmaya aldığımız hasta grupları arasında yaş, kilo ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark yoktu. Böylece "Osteoarthritis Research Society"nin önerdiği şekilde araştırma parametreleri açısından homojen iki grup elde edildi. (18). Elli hastanın 38'si (%76) çalışmayı tamamlamıştır.

Bu çalışmada spesifik bir COX-2inhibitörü olan Selekoksisib 3 ay süreyle terapötik dozlarında kullanıldığında, non-selektif NSAİİ olan İndometazin ile karşılaştırıldığında daha düşük insidanda üst GİS olaylarla ilişkisi olduğu saptanmıştır. İndometazin grubunda 19 hastanın 6'sında (%31) gastrointestinal lezyon geliştiği görülmüştür ( $p<0,014$ ). Selekoksisib grubunda ise 19 hastanın 2'sinde (%10) gastrointestinal lezyon geliştiği ( $p=0,157$ ) tespit edilmiş olup anlamlı değildi. İki grup gastrointestinal lezyonlar açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı değer saptanmadı ( $p=0,247$ ). Daha önce yapılan Selekoksisib kullanan hastalar için bildirilen randomize yöntemli, kontrol-lü 14 çalışmanın sonuçları birleştirilerek yapılan metaanaliz sonucunda elde edilen yıllık ülser komplikasyonları insidansı %0,2'dir (19). OA ve RA'li 8059 hasta içeren CLASS çalışmasında Selekoksisibin, İbuprofen ve Diklofenakla ilk 6 aylık tedavi boyunca anlamlı olarak daha az semptomatik ülser ve ülser komplikasyonu ile ilişkili olduğu saptandı (20). Ancak ikinci 6 aylık tedavide ülser komplikasyonlarının insidansı Selekoksisib'te İbuprofen ve Diklofenak'a göre daha yüksekti. Sonuç olarak bir yılın sonunda üç grup üzerinde ülser komplikasyonları arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu çalışmada Aspirin almayan Selekoksisib grupta ülser insidansı daha düşüktü (21). Diğer bir çalışmada (SUCCESS-I) 36 ülkeden 13000 üzeri OA'li randomize edilen 8800 Selekoksisib (100 veya 200 mg 2x1),4394 hastaya Diklofenak (2x50mg) ve Naproksen (2x500 mg) verilen çalışmada OA semptomlarını azaltmada benzer etkilere sahipti, NSAİİ grubunda anlamlı olarak ülser sayısı yüksekti, dokuz komplike ülser vardı (22).

Çalışmamızda hastaların Aspirin kullanmalarını gerektirecek iskemik kalp hastalığı ve Aspirin kullanımı gerekli olan hasta grubu alınmadığı için Aspirin kullanımıyla ilgili gastrointestinal yan etkiler değerlendirilmedi. Ancak Selekoksisib'in NSAİİ'lara göre anlamlı olarak daha düşük ölçüde semptomatik ülser ve/veya ülser komplikasyonu insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiş, Selekoksisib verilenlerde Aspirin kullanmayanlarda ülser komplikasyon oranı (%044), toplum genelinde Aspirin yada NSAİİ kullanmayanlarda gözlemlenen ülser komplikasyon oranının (%0,1-0,4) olduğu saptanmıştır (23,24). Selekoksisib ve NSAİİ'lerle eşzamanlı düşük doz Aspirin kullanan hastalarda gözlemlenen semptomatik ülser ve/veya ülser komplikasyonları insidansı açısından anlamlı bir fark yoktu (20).Endoskopik çalışmaların verileri, düşük doz Aspirin kullanımının Selekoksisible tedavi edilen hastalarda üst GİS ülser komplikasyonlarının insidansı üzerine önemli bir etkisi olduğunu gösterdi. Selekoksisib tedavi grubu içinde bir üst GİS ülser komplikasyonunun düşük doz Aspirin alan 833 hastada 6 olay ve aspirin kullanmayan 3154 hastada 5 olay ( $p=0,01$ ) geliştiği gösterilmiştir. Düşük doz Aspirin kullanımı, NSAİİ alan hastalarda üst GİS ülser komplikasyonlarının üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildi ( $p=0,29$ )(20).

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçların böbrekte yarattığı sonuçlar heterojendir ve henüz COX-1 ve COX-2 'lerin insan böbreği için göreceli önemi iyi tanımlanmamıştır (94). Çalışmamızda ödem ve sıvı tutulumuna ilişkin toplam oranlar düşüktü ve ilaçla ilişkili olayların oranı %5'in üzerinde değildi. Bu çalışmada her iki ilaç kullanılmadan önce üre ve kreatinin değerleri normal olan hasta grupları alındığından ve böbrek rezervi kötü olan hasta grubu çalışılmadığından bu konuda yorum yapılamamıştır. COX'u inhibe eden ilaçlarla uzun süreli tedavi gerektiren

# SÖZEL BİLDİRİLER

herhangi bir kronik hastalıkta renal güvenilirlik kaybı konusudur. Bununla birlikte COX-2 ve COX-1'in her ikisinin de böbrekte eksprese edilmesi nedeniyle COX-2 inhibitörlerinde seçici olmayan NSAİ ilaçlarla benzer bir renal güvenilirlik profiline sahip olması beklenir (25).

Selekoksisib kullanan bir hasta Myokard İnfarktüsü (MI) geçirmiştir. Bu hastanın obez, erkek ve 59 yaşında olması nedeniyle 3 risk faktörü taşıması düşünüldü ancak ek bir iskemik bulgusu yoktu. Spesifik COX-2 inhibitörlerinin trombosit tromboksanında inhibisyon yapmadan vasküler prostasiklin sentezini inhibe ederek kardiyovasküler olay riskini yükseltebileceği yönünde bir hipotez öne sürülmüştür(26).Çalışmada incelenen hastaların tümünde ve aspirin kullanmayanlarda (ki kuramsal olarak aspirin kullanmayanlarda böyle bir etki açısından en yüksek risk altında olması beklenirken), başta myokard enfarktüsü olmak üzere kardiyovasküler olay insidansı selekoksisib ve NSAİİ kullanan gruplarda benzerdi (20).

Selekoksisib'in terapotik OA dozlarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan gastrointestinal lezyon oluşturduğu, nonselektif NSAİİ ise anlamlı üst gastrointestinal lezyon oluşturduğunu gösterdi. Bu bulgu COX-2 ilaçlarının daha az gastrointestinal toksik etkisi bulunduğu hipotezini desteklemektedir (27).

NSAİİ kullananlarda kullanmayanlara göre kanama, perforasyon ve hospitalizasyon üç kat artar (28). 8800 hastalık bir çalışmada yılda %1-2 hastada gastrointestinal komplikasyon geliştiği gözlenmiştir. ABD'de NSAİİ'lerin neden olduğu gastrointestinal yaralanmaya bağlı 7600 ölüm 760000 hospitalizasyon bildirilmektedir. Yıllık 70 milyon NSAİİ reçetesi yazıldığı düşünülürse bu konunun önemi daha açıkça ortaya çıkar. COX-2 inhibitörlerinin geliştirilme gerekçesi yaygın olarak kullanılmakta olan nonselektif NSAİİ'lara göre gastrointestinal yönden daha güvenilir olma potansiyelidir. Bizim çalışmamıza benzer sonuçlar 12-24 haftalık RA endoskopik çalışması vardır (29). Plasebo grubumuz olmadığından karşılaştırma yapılamamıştır. On iki haftalık çalışmada %4 ülser saptanmıştır. Selekoksisib ile %4, Naproksen ile %26 saptanmıştır (p<0,0051) (29). Çalışmamızda OA'te Selekoksisib'te 12 haftalık tedavi sonrası gastrointestinal erozyon yapma riski anlamlı bulunmamıştır.

H.pylori pozitif olan hastalarda gastroduodenal erozyon oluşturması anlamlı bulundu (p<0,014). Selekoksisib ve Naproksen ile yapılan artrit çalışmasında Selekoksisib alanlarda CLO testi (+) ve patolojisi pozitif olanlarda gastrik ülser insidansı, H.pylori negatif olanlara oranla fazlaydı (32). Duodenal ülserlerde böyle bir bağlantı kurulamamıştır. Naproksen ile tedavi edilmiş hastalarda H.pyloriden bağımsız ülser saptanmış ancak anlamlı bulunmamıştır (30). H.pylori eradikasyonunun endoskopik ülserlerin nüksünü azalttığı H.pylori eradikasyonunun nüks eden ülser kanaması riskini anlamlı olarak azalttığını gösteren çalışmalarda gösterilmiştir (31).

Selekoksisib grubunda iki hastamızda mide polipi saptanmış olup, 3 aylık 100 mg2x1/gün selekoksisib tedavisi sonrası kontrol gastroskopilerinde mide polipi saptanmamıştır. NSAİİ'lar kolon kanserini önlemede kullanılmaktadır. Aspirinin %50 oranında kolon kanser insidansını düşürdüğü yönündedir (32). Düşük doz (haftada 325mg) Aspirin kullanımı ile bu etkiler meydana gelmektedir. Bu gözlemden sonra yapılan çalışmalarda NSAİİ 'lardan özellikle Sulindak sülfid familial polipozis olan hastalarda ve aynı APC gen mutasyonuna uğramış farelerde polip oluşumunu anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur. NSAİİ'ların bu etkisinin siklooksijenaz etkilerinden bağımsız olarak etki edip etmediği sorgulanmaktadır (33). NSAİİ'ların kolon kanseri üzerinde yaptıkları etki kolon tümörlerinde belirgin artış gösteren COX-2 inhibisyonu ile olmaktadır (34). Kontrollü randomize prospektif çalışmalarda Aspirin ve COX-2 inhibitörlerinin kemoprotektif olarak kolon kanseri önleyici tedavi olarak kullanılmaktadır.

Selekoksisib 2x100 mg/gün dozlarında ve İndometazin 3x25 mg/gün ile yapılan çalışmamızda İndometazinin anlamlı düzeyde gastrointestinal hasar yaptığı, Selekoksisibin anlamlı olmayan düzeyde yaptığını ortaya çıkardık. Bu bulgu spesifik COX-2 ilaçların daha az toksik etkisi bulunduğu yönündeki hipotezini desteklemektedir (27).

## KAYNAKLAR

1. İliçin G,Ünal S,Biberoğlu K. Temel İç Hastalıkları , Güneş Kitabevi, 1. Baskı, 1996, Ankara sayfa:95-96
2. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> Accesed June 10,2020.
3. Kalunian KC,Tugwell P,Green J.M.Pathogenesis of Osteoarthritis.In UpToDate,Basow, DS(Ed), UpTo-



# SÖZEL BİLDİRİLER

Date,Waltham,MA,2010.

4. Baum C, Kennedy DL, Forbes MB. Utilization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.Arthritis Rheum.1985;28:686-692.
5. Fries JF.NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic diseases?Epidemiology and risk appraisal. J Rheumatol.1991;18(supply28);6-10.
6. Laine L.Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy.Gastrointest Endosc Clin North Am 1996;6:489-504.
7. Paulus HE.FDA arthritis advisory committee meetin:postmarketing surveillance of nonsteroidal antiinflam-matory drugs.Arthritis Rheum 1985;28:1168-1169.
8. Abramson SB,Weissmann G.The mechanisms of action of nonsteroidal anti-inflammatry drugs. Arthritis Rheum.1989;32:1-9.
9. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P. Basic biology and clinical application of spesific cyclooxygenase-2 inhibitors. Arthritis Rheum.2000;43:4-13.
10. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. Lancet 1999;353:307-14.
11. Warner TD, Giuliano F,Vojnovic I. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with humon gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. Proc Natl Acad Sci 1999;96:7563-8.
12. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L. Cyclooxygenase in biology and disease. FASEB J 1998 Sep;12(12):1063-73
13. Penning TD, Talley JJ, Bertenshaw SR. Synthesisi and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-((5-([4-methylphenyl]-3-(trifluoromethyl)1H-pyrazol-1-yl))benzenesulfonamide(SC-58635, celekoksib). J Med Chem.1997;40:1347-1365.
14. Roth SH, Benett RE. Nonsteroidal anti-ainflammatory drug gastropathy. Recognition and response. Arch Intern Med.1987;147:2093-100.
15. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med.1999;340:1888-1899.
16. Langman MJS, Weil K, Wainwright P. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet. 1994;343:1075-8.
17. Karaslan Y. Klinik Romatoloji:1996 hekimler yayın birliği.
18. Altman R, Brand K, Hochberg M, Moskowitz R. Design and conduct of clinicl trials in patients with osteoarthritis. Osteoarthritis Research Society. Osteoarthritis and cartilage.1996;4:217-243.
19. Goldstein JL, Silverstein FE. Agrawal NM. Reduced risk upper gastrointestinal ulcer complications with celekoksib, a novel COX-2 inhibitor. Am J Gastroenterol.2000;95:1681-1690.
20. F E Silverstein , G Faich, J L Goldstein .Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflam-matory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000 Sep 13;284(10):1247-55.
21. Peter Jüni, Anne W S Rutjes, Paul A Dieppe Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? BMJ 2002 Jun 1;324(7349):1287-8.
22. Singh G, Fort JG,Goldstein JL, Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study Am J Med 2006 Mar;119(3):255-66.
23. Gutthann SP,Garcia RL,Raiford DS.Individual nonsteroid anti-inflammatorydrugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation.Epidemiology.1997;8:18-24.
24. Macdonalds TM,Morant SV,Robinson GC.Association of upper gastrointestinal toxicity of nonsteroiadal anti-inflammatory drugs withcontinued exposure:cohort study.BMJ.1997;315:1333-1337.
25. Crofford LJ.COX-1 and COX-2 tissue expression:implications and predictions.J Rheumatol.1997;24:15-19.
26. McMadam BF,Catella LF,Mardini LA.Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase(COX)-2;the hu-man pharmacology of a selective inhibitör of COX-2.Proct Natl Acad Sci USA.1999;96:272-277.
27. Crofford LJ,Lipsky PE,Brooks P.Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. Arthritis Rheum.2000;43:4-13.

# SÖZEL BİLDİRİLER

28. Acute pain management guideline panel Acute pain management: operative or medical procedures and trauma-clinical practise guideline. US department of health and human services. 1992:15-26.
29. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. J Am Med Assoc. 1999;282: 1921-8.
30. Goldstein JL, Correa P et al: reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. 2001;96:1019-1027.
31. Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS, Hasw the impact of Helicobacter pylori therapy on ulcer recurrence in United States been overstated: a metaanalysis of rigorously designed trials. Am J Gastroenterol. 1998;93: 1409-1415.
32. Thun MJ, Namboodiri MM and Health CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. N Engl J Med. 1991;325: 1593-1596
33. Wu GD. A nuclear receptor to prevent colon cancer. N Engl J Med.. 2000;342: 651-653.
34. Gupta RA, DuBois RN. Aspirin, NSAIDs and colon cancer prevention: mechanism? Gastroenterology. 1998;114: 1095-1098.

S 59

## KRONİK ÜRTİKER: ALT TIPLERİ, ŞİDDETİ VE TEDAVİ UYUMUNUN FARKLI YAŞ GRUPLARINDA DEĞERLENDİRİLMESİ

ŞENGÜL BEYAZ

İMMÜNOLOJİ VE ALERJİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ, ANKARA ŞEHİR HASTANESİ, ANKARA, TÜRKİYE

**Giriş ve Amaç:** Kronik spontan ürtiker (KSÜ), 6 haftadan uzun süren, kaşıntılı ve eritemli değişken büyüklükte kabarıklıklarla (ürtika), derinin dermis ve subkutan doku tutulumuna bağlı anjiyoödem ile veya her ikisinin birden gelişimi ile karakterize bir durumdur. Ağırıklı olarak yetişkinlerde görülse de çocuklarda veya yaşlılarda da karşımıza çıkmaktadır. Biz bu çalışmada, KSÜ alt tiplerini, hastalık şiddetini ve tedavi uyumunu yetişkinler ve yaşlı hastalar arasında karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 180 KSÜ hastası (18-83 yaş arası) çalışmaya dahil edildi. Hastalar yaş grubuna göre yetişkin (grup A: <65 yaş) ve yaşlı olmak üzere iki gruba ayrıldı (grup B: ≥ 65 yaş). Hastaların demografik ve klinik özellikleri tıbbi kayıtlarından elde edildi.

**Bulgular:** Hastaların büyük çoğunluğu kadındı (n=128, %71). Tüm hastaların yaş ortalaması 48.5±19.7 ve ürtiker hastalık süreleri ortalaması 5.2±4.8'di. Hastaların %30'u (n=60) 65 yaş ve üzerindediydi. Anjiyoödem yaşlı hastaların %33.3'ünde (n=20) ürtikere eşlik ediyor iken grup A'da bu oran (n=60, %50) daha yüksekti ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p=0.03). Yaşlı hastaların %30'unda (n=18) fiziksel ürtiker eşlik ederken, 65 yaş altı hasta grubunda 42 hastada fiziksel ürtiker saptandı (p=0.044). Eşlik eden fiziksel ürtiker alt tiplerine bakıldığında her iki yaş grubunda da en sık alt tipin semptomatik dermografizm olduğu görüldü [grup A'da %35 (n=21), grup B'de %30 (n=17)]. 65 yaş altı hastalarda ikinci en sık görülen fiziksel ürtiker alt tipleri geç basınç ürtikeri (n=8) ve sıcak ürtikeriydi (n=8). Stresin grup A'da hastalığı grup B'ye göre daha sık tetiklediği saptandı (p=0.023). 7 günlük ürtiker aktivite skoru (ÜAS7) ortanca değerleri <65 yaş grubunda 6 (IQR %25-75: 0-14) saptanırken, ≥ 65 yaş grubunda 9.5 (IQR: 4-14) olarak bulundu. ÜAS7 değerleri karşılaştırıldığında 65 yaş ve üzeri grubun ÜAS7 skoru istatistiksel olarak yüksekti (p=0.035). Ayrıca hastaların ilaç skorları değerlendirildiğinde grup B'nin ilaç skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0.04). Hastaların 82'sinde ek komorbid hastalık mevcuttu ve bunların büyük çoğunluğu 65 yaş üstü gruptaydı (p<0.0001). Benzer şekilde ek ilaç kullanımı 65 yaş üstü grupta daha sıklıkla (p<0.0001). Her iki grupta da hastaların büyük çoğunluğu tedaviye uyum gösterirken tedaviye uyumsuz hastaların %18.3'ü (n=22) grup A'daydı. Hastaların detaylı demografik ve klinik özellikleri Tablo 1 'de gösterilmiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak KSÜ hastalığının kadınlarda daha sık olduğu ve stresin en sık karşılaşılan tetikleyici olduğunu saptadık. Ayrıca semptomatik dermografizmin her yaş grubunda en sık karşılaşılan fiziksel ürtiker alt tipi olduğu görüldü. Ancak her iki yaş grubunda hastalığın prezentasyonu, tetikleyicisi ve alt tipleri farklılık göstermezken yaşlılarda ürtiker aktivitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

# SÖZEL BİLDİRİLER

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellik	Grup A (n=120)	Grup B (n=60)	p	
Yaş (mean±SD)	37.2±13.5	71.2±4.9	<0.0001	
Cinsiyet (Kadın) (n)	85	43	AD	
Hastalık süresi (yıl)(mean±SD)	3.3±2.9	7.8±7.1	<0.0001	
Anjioödem varlığı (n)	60	20	0.030	
Fiziksel ürtiker (n)	Semptomatik dermografizm	21	17	0.044
	Sıcak ürtikeri	8	1	
	Geç basınç ürtikeri	8	-	
	Kolinerjik ürtiker	3	-	
	Solar ürtiker	2	-	
ÜAS7 (median±IQR%25-75)	6 (0-14)	9.5 (4-14)	0.035	
İlaç skoru (median±IQR%25-75)	2 (0-4)	3 (2-4)	0.040	
Tetikleyiciler (n)	Stress	51	20	0.023
	İlaç	4	5	AD
	Besin	1	-	AD
Tedavi uyumu (n)	98	54	AD	
Ek hastalık (n)	29	53	<0.0001	
Ek ilaç kullanımı (n)	26	53	<0.0001	
Sigara kullanımı	26	6	0.033	

AD: anlamlı değil, IQR: interquartile range (çeyrek aralık), ÜAS7: 7 günlük ürtiker aktivite skoru, SD: standart deviasyon

S 60

## IS PLASMA PARATHYROID HORMONE RELATED PEPTIDE REALLY RELATED WITH BONE MINERAL DENSITY, IN EUGONADAL PROLACTINOMA PATIENTS?

ARZU OKYAR BAŞ<sup>1</sup>, MURAT CİNEL<sup>2</sup>, ÖZGÜR DEMİR<sup>2</sup>

1. ANKARA UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, ANKARA, TURKEY
2. ANKARA UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, ENDOCRINOLOGY AND METABOLIC DISEASES SUBDIVISION, ANKARA, TURKEY

**Context:** There are various hypotheses for the aetiology of osteoporosis in patients with prolactinoma, and the increased level of the parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) is one of them.

**Objective:** This study aims to investigate the presence of increased PTHrP and its possible effects on bone mineral density in premenopausal women and men with normal gonadal function by excluding the negative effect of prolactin on the gonadal system.

**Design:** We enrolled in 29 eugonadal prolactinoma patients and 31 healthy individuals.

**Subject and Methods:** Serum prolactin, gonadal steroids, TSH, fT3, fT4, calcium, phosphorus, albumin, PTH, alkaline phosphatase, 25- OH vitamin D, 24-hour urine calcium, PTHrP and bone mineral density (lumbar spine, femur, radius) were measured from participants.

**Results:** Between the prolactinoma patients and the control group, there was no statistically significant difference in PTHrP levels ( $p = 0.288$ ). Both in the control group and the study group, the PTHrP levels were higher in men than in women ( $p < 0.05$ ).

The relationship between the serum levels of PTHrP and bone mineral density in  $gr/cm^2$  was evaluated, and no statistically significant relationship was observed ( $p = 0.33$  for the femur,  $p = 0.389$  for the lumbar vertebrae, for the radius: 0.938).

**Conclusion:** Contrary to studies in which the elevated level of PTHrP has been reported as one of the factors that play a role in the development of osteoporosis in patients with prolactinoma, no significant relationship found in this study. As this study is the first study claiming physiological PTHrP level differences between genders, further large-sampled studies needed to confirm this finding.

**Keywords:** Prolactinoma, osteoporosis, parathyroid hormone-related peptide, bone mineral density

**Introduction:** Prolactinoma is prolactin-secreting adenoma originating from lactotrophs cells in the pituitary gland and the most common pituitary adenoma. Prolactinomas are characterized by amenorrhea, galactorrhea and infertility in women; and decreased libido, gynecomastia and erectile dysfunction in male patients. These symptoms are related to hypogonadism resulted from a decrease in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) levels due to prolactin increase and consequently decreased gonadotropin and estrogen/testosterone secretion [1,2]. In addition to these symptoms, increased bone resorption and decreased bone mineral density have been demonstrated in women and men with prolactinoma [3]. The decrease in bone mineral density was 4-23% in peripheral bones and 8-23% in axial bones in studies. Osteopenia was first demonstrated in patients with prolactinoma in 1980. Although osteopenia was previously thought to be associated with prolactin-related hypogonadism in the first studies; recent studies have also shown increased osteopenia and fracture incidence in patients with normal gonadal function [4, 5]. Prolactin acts directly and indirectly on bone metabolism. The inhibition of the pulsatile release of FSH and LH, increased calcium resorption from the bone, the release of prolactin-dependent PTH hormone-related peptide may be the factors affecting bone metabolism [6,7].

# SÖZEL BİLDİRİLER

Parathyroid hormone-related peptide has been first identified as an essential factor associated with malignancy-induced hypercalcemia. Due to its similarity to the parathyroid hormone's aminoterminal end, it may interact with the same receptors (via renal and bone) (8). Although PTHrP levels were found to be increased in many tumour tissues, mRNAs belonging to PTHrP were also detected in non-tumour tissues such as lactating breast tissue, parathyroid gland, pituitary and adrenal glands (9). In animal studies, PTHrP was synthesized from the lactating breast tissue, and increased serum prolactin levels were associated with increased PTHrP mRNA levels (10). In massive breast hyperplasia increased PTHrP associated with hypercalcemia may suggest that in non-lactating breast tissue PTHrP can also be secreted into the systemic circulation and may have systemic effects (11). In patients with prolactinoma with similar features to lactating breast tissue, it has been suggested that the level of the parathormone-related peptide may be increased and may be associated with a reduction in bone mineral density (12).

There is solely one study evaluating the relationship between increased serum parathyroid hormone-associated peptide levels in prolactinoma patients. The study was conducted on 45 postmenopausal and premenopausal female and male patients with recurrence after transsphenoidal surgery in 1995. At the end of the study, a significant increase in serum PTHrP level was observed in 53% of these patients, and it was suggested that there might be a decrease in bone mineral density due to increase in PTHrP level independent of gonadal function and serum prolactin level (12).

This study aims to investigate the presence of increased parathormone-related peptide and its possible effects on bone mineral density in premenopausal women and men with normal gonadal function by excluding the negative effect of prolactin on the gonadal system.

**Material and Method:** The study was planned as a prospective, observational study and consisted of patients with prolactinoma admitted to the Ankara University Medical Faculty Endocrinology and Metabolism Diseases Outpatient Clinic during a six months period.

Inclusion criteria for research were determined as men aged 18-65 and premenopausal women aged 18-55 years with a normal gonadal function who were followed with dopamine agonists (cabergoline) without having a transsphenoidal surgery history. Patients have symptomatic, or laboratory proved hypogonadism, risk factors for osteoporosis, a history of transsphenoidal surgery, known osteoporosis or pathological fractures were excluded. The control group has consisted of healthy participants with the same demographic characteristics as the study group, no known osteoporosis, and clinically normal gonadal functions, and only PTHrP levels were examined as laboratory examination in the control group.

Age, gender, body mass index, duration of prolactinoma diagnosis, tumour diameter and volume, detailed menstrual history for female patients (menarche history, oligomenorrhea if any), the presence of known osteoporosis and the history of pathological or traumatic fracture were noted.

Prolactin level (with peg), gonadotropin (FSH, LH) levels, estrogen/testosterone, progesterone, thyroid function tests (TSH, fT3, fT4), 25-OH vitamin D, serum calcium, serum phosphorus, serum albumin, parathyroid hormone level, alkaline phosphatase level, 24-hour urine calcium and creatinine were measured.

Serum samples were taken for the parathyroid hormone-related peptide levels were stored at -80 ° C after centrifugation for 20 minutes right after collection. The collected samples were evaluated by Elisa method using the Cloud Clone brand kit.

In the Ankara University Faculty of Medicine, Nuclear Medicine Department; bone mineral density was measured from the lumbar spine, femur and radius and the related values as g/ cm<sup>2</sup>.

**Statistical Analysis:** Data were analyzed using SPSS for Windows 17 software.

# SÖZEL BİLDİRİLER

Descriptive statistics were presented as mean±standard deviation for variables with normal distribution, median (min-max) for disproportionate variables, and the number of cases and (%) for nominal variables.

The difference between the groups in terms of means was investigated by t-test. The significance of the difference in terms of median values was investigated by Mann Whitney U test. Spearman correlation coefficient was used to examine the relationships between measurements.

Results for  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

**Results:** Totally 40 patients with prolactinoma were screened. Eleven patients were excluded from the study because of having various exclusion criteria (Three patients had a history of transsphenoidal surgery, six patients were in the postmenopausal period, two patients were reluctant to the study). Twenty nine patients, 19 (65.5%) female and 10 (34.5%) male were enrolled. The median age was 41 years (18-64 years). The median body mass index was 24.2 (19.1-33 kg/m<sup>2</sup>). As a control group, a total of twenty-nine, 19 (65.5%) female and 10 (34.5%) male, individuals accepted to the study. In the control group, the median age was 43 years (18-64 years).

The mean duration of prolactinoma diagnosis was 59 months. Mean 25-OH vitamin D level was found to be 25±3,2 ng/ml. Serum parathyroid hormone level was 46.0± 9.3, but in a retrospective review, in a patient with high parathyroid hormone level (235 pg/ml) was considered secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency in a patient.

Patients demographic data, laboratory findings and BMD measurements are given in Table 1. In the study group, for all patients gonadotropin (FSH, LH) levels, estrogen/testosterone, progesterone were in the normal range by gender. In both study and control groups, there was no hypogonadism associated symptom (such as menstrual disorder, loss of libido, erectile dysfunction, constant tiredness, loss of motivation and concentration, mood changes, increased body fat, enlargement of breast tissue, decreased muscle mass and physical strength, etc.) in symptom questioning.

Since the patient group population consists of premenopausal female and male patients, bone mineral density in g / cm<sup>2</sup> was taken into consideration. Although its standardization is low for this subgroup, when evaluated according to the Z scores, for lumbar z score; 64.3% (n: 18) were normal, 32.1% (n: 9) were osteopenic, 3.6% (n: 2) were osteoporotic, for femur total Z score, 89.3% (n: 25) were normal, 10.7% (n: 3) were osteopenic and for radius Z score 82.1% (n: 23) were normal, 10.7% (n: 3) were osteopenic and 7.1% (n: 2) were osteoporotic.

Although there was no statistically significant difference between the patients with prolactinoma and the healthy control group in terms of parathyroid hormone-related peptide values ( $p = 0,288$ ), in both groups PTHrP level was significantly higher in the males than the females ( $p < 0.001$ ) (Table 2).

There was no statistically significant relationship between serum levels of parathyroid hormone-related peptide and bone mineral density ( $p = 0.33$  for femur,  $p = 0.389$  for lumbar vertebrae, and 0.939 for radius).

There was no statistically significant correlation between parathyroid hormone and estradiol and progesterone in females, total testosterone in males and radius, femur and lumbar spine bone mineral density in both genders.

No statistically significant association was found between the level of parathyroid hormone-related peptide and serum prolactin levels ( $p=0.240$ ).

There was no statistically significant correlation between parathyroid hormone-related peptide and estradiol ( $p=0.223$ ), progesterone ( $p=0.468$ ) in females and total testosterone ( $p=0.627$ ) in males.

There was no statistically significant association between serum calcium ( $p=0.199$ ), 24-hour urinary calcium ( $p=0.456$ ), serum phosphorus ( $p=0.311$ ), serum creatinine ( $p=0.112$ ), serum alkaline phosphatase ( $p=0.025$ ) and parathyroid hormone-related peptide.

**Discussion:** There are various hypotheses for the aetiology of osteoporosis in patients with prolactinoma. In the

# SÖZEL BİLDİRİLER

first studies in the 1980s when osteoporosis was detected for the first time in patients with prolactinoma, hypogonadism was thought as the primary cause, based on the negative effect of prolactin on the gonadal system (5). Over time, research into osteoporosis's aetiology has been increased with a better understanding of the biological structure and the receptors of prolactin and the awareness of osteoporosis in prolactinoma patients with normal gonadal functions. The increased level of the parathyroid hormone-related peptide is one of the accused factors.

Parathyroid hormone-related peptide is physiologically synthesized in many tissues such as in lactating breast tissue, parathyroid gland, pituitary gland and adrenal glands. Increased PTHrP in massive breast hyperplasia found to be associated with hypercalcemia. Increased PTHrP in pregnancy helps to meet the fetus's increased calcium requirement (11, 13). Recent studies showed, during pregnancy and lactation PTHrP increases and causes pseudohypoparathyroidism, and it is associated with parity related fragility and osteoporosis (14). Taken into account the knowledge about the ability of PTHrP to increase bone turnover on osteoclasts in bone, PTHrP may be thought to play a role in osteoporosis in prolactinoma patients (11, 13).

There is only one study investigating the possible role of PTHrP in the pathogenesis of osteoporosis in prolactinoma patients (12). In this study, patients receiving medical or surgical treatment for prolactinoma, pre/postmenopausal women and men, a heterogeneous group, were enrolled. PTHrP levels were significantly higher in the study group than in the healthy population. No noticeable difference was observed between the sexes. The increase in PTHrP was correlated with a decrease in bone mineral density. However, some of the patients with increased PTHrP were postmenopausal women and hypogonadal men with low total testosterone levels carrying causative factors for osteoporosis. Therefore, the effect of gonadal hormones on osteoporosis has not been excluded (12). In our study, only premenopausal women and men with normal gonadal function were taken to exclude the possible effect of sex steroids. We evaluated the relationship between parathyroid hormone-related peptide level and bone mineral density in gr/cm<sup>2</sup> under normal gonadal functions, and no statistically significant association was observed. When PTHrP level in the study group was compared with the healthy control group with the same demographic characteristics, there was no difference in serum PTHrP level between the two groups.

Although previous studies focused on PTH levels claim biological variations in blood samples between genders (15), studies in PTHrP showed null variability in gender (16,17). In contrast to other studies, in our study, PTHrP levels were significantly higher in males than in females in both the study and control groups. Our finding revealing gender-associated PTHrP level variation in both groups is substantial since our study is the first study claiming higher PTHrP levels in males than females. Since PTHrP is one of the proteins synthesized from the PTHLH (Parathyroid Hormone Like Hormone) gene region on chromosome 12, and autosomal dominant inheritance pattern is known to affect both genders equally (18,19), it is challenging to example this novel finding in the lights of current information. More and extensive sampled studies are warranted to confirm and clarify this finding.

The major limitation of our study is the limited number of patients. In contrast, the strengths are the homogeneous compound of the study group patients, which is constituted from the exclusion of other risk factors causing osteoporosis such as decreased gonadal functions, and the control group made of healthy individuals with similar characteristics.

In conclusion, contrary to previous studies with heterogeneous patients, including postmenopausal and hypogonadal patients, we found that increased PTHrP is not a prominent factor for decreased bone mineral density in eugonadal prolactinoma patients under hormonal control by medical therapy. Further studies are needed to evaluate the etiology of osteoporosis in prolactinoma patients with normal gonadal function. Since this study is the first study claiming physiological PTHrP level differences between genders, further large-sampled studies needed to confirm this finding.

**Compliance with Ethical Standards**



# SÖZEL BİLDİRİLER

**Funding** : This research did not receive any funding from agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Conflicts of interest/Competing interests** : The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethics approval** : Ethics approval of the study has taken from the Ankara University Department of Medicine clinical research ethics committee in 11 December 2017, decision number is 20-1252-17. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards

**Informed consent**: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

## REFERENCES

1. Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Update in prolactinomas. *Neth J Med.* 2010;68(3):104-112.
2. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas [published correction appears in *N Engl J Med.* 2010 Jun 3;362(22):2142]. *N Engl J Med.* 2010;362(13):1219-1226. doi:10.1056/NEJMcp0912025
3. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary.* 2009;12(2):96-104. doi:10.1007/s11102-008-0097-3
4. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, De Menis E, Bianchi A, Doga M, Porcelli T, Vescovi PP, De Marinis L, Giustina A. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary.* 2011 Dec;14(4):299-306. doi: 10.1007/s11102-011-0293-4. PMID: 21301967.
5. Greenspan SL, Oppenheim DS, Klibanski A. Importance of gonadal steroids to bone mass in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Intern Med.* 1989;110(7):526-531. doi:10.7326/0003-4819-110-7-526
6. Sumathy, S, G.S. Shanthi. A Study of Serum Prolactin in Reduced Bone mineral Density. *Journal of the Indian Academy of Geriatrics*, 2016. 12 (1): p. 10-13.
7. Kovacs CS, Chik CL. Hyperprolactinemia caused by lactation and pituitary adenomas is associated with altered serum calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH), and PTH-related peptide levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(10):3036-3042. doi:10.1210/jcem.80.10.7559893
8. Henderson JE, Shustik C, Kremer R, Rabbani SA, Hendy GN, Goltzman D. Circulating concentrations of parathyroid hormone-like peptide in malignancy and in hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1990;5(2):105-113. doi:10.1002/jbmr.5650050203
9. Ikeda K, Mangin M, Dreyer BE, Webb AC, Posillico JT, Stewart AF, Bander NH, Weir EC, Insogna KL, Broadus AE. Identification of transcripts encoding a parathyroid hormone-like peptide in messenger RNAs from a variety of human and animal tumors associated with humoral hypercalcemia of malignancy. *J Clin Invest.* 1988 Jun;81(6):2010-2014. doi: 10.1172/JCI113551. PMID: 2454953; PMCID: PMC442656.
10. Thiede MA, Rodan GA. Expression of a calcium-mobilizing parathyroid hormone-like peptide in lactating mammary tissue. *Science.* 1988;242(4876):278-280. doi:10.1126/science.3175653
11. Khosla S, van Heerden JA, Gharib H, Jackson IT, Danks J, Hayman JA, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein and hypercalcemia secondary to massive mammary hyperplasia. *N Engl J Med.* 1990 Apr 19;322(16):1157. doi: 10.1056/NEJM199004193221613. PMID: 2320085.
12. Stiegler C, Leb G, Kleinert R, Warnkross H, Ramschak-Schwarzer S, Lipp R, Clarici G, Krejs GJ, Dobnig H. Plasma levels of parathyroid hormone-related peptide are elevated in hyperprolactinemia and correlated to bone density status. *J Bone Miner Res.* 1995 May;10(5):751-759. doi: 10.1002/jbmr.5650100512. PMID: 7639111.
13. Kovacs CS. Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: roles of the calciotropic and phosphotropic hormones. *Physiol Rev.* 2014;94(4):1143-1218. doi:10.1152/physrev.00014.2014
14. Kovacs CS. Calcium and Phosphate Metabolism and Related Disorders During Pregnancy and Lactation. 2018 Dec 4. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson

# SÖZEL BİLDİRİLER

- DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905396.
15. Ercan M, Akbulut ED, Avcı E, Yücel Ç, Oğuz EF, Turhan T, Serdar M. Determining biological variation of serum parathyroid hormone in healthy adults. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019 Oct 15;29(3):030702. doi: 10.11613/BM.2019.030702. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31379460; PMCID: PMC6610671.
  16. Lv Z, Wu X, Cao W, Shen Z, Wang L, Xie F, Zhang J, Ji T, Yan M, Chen W. Parathyroid hormone-related protein serves as a prognostic indicator in oral squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014 Dec 18;33(1):100. doi: 10.1186/s13046-014-0100-y. PMID: 25539663; PMCID: PMC4393566.
  17. Nordholm A, Rix M, Olgaard K, Lewin E. Parathyroid hormone-related peptide plasma concentrations in patients on hemodialysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014 Apr;74(3):206-212. doi: 10.3109/00365513.2013.876656. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24456420.
  18. Reyes M, Bravenboer B, Jüppner H. A Heterozygous Splice-Site Mutation in PTHLH Causes Autosomal Dominant Shortening of Metacarpals and Metatarsals. *J Bone Miner Res*. 2019 Mar;34(3):482-489. doi: 10.1002/jbmr.3628. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30458061; PMCID: PMC6637419.
  19. Kamalakar A, Washam CL, Akel NS, Allen BJ, Williams DK, Swain FL, Leitzel K, Lipton A, Gaddy D, Suva LJ. PTHrP(12-48) Modulates the Bone Marrow Microenvironment and Suppresses Human Osteoclast Differentiation and Lifespan. *J Bone Miner Res*. 2017 Jul;32(7):1421-1431. doi: 10.1002/jbmr.3142. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28370412; PMCID: PMC5518789.

**Table 1. Characteristics and laboratory results of patients with prolactinoma**

Sex n (%)	
Female	19 (65,5 %)
Male	10 (34,5 %)
Age, mean $\pm$ SD	40,48 $\pm$ 11,23 years
Duration of diagnosis, median (min-max)	48 (4-288 months)
Prolactin (PEG) median (min-max)	14 (0,5- 696,0 ng /ml)
Estradiol, median (min-max)	87 (25- 261 pg/dl)
Progesterone, median (min-max)	1,4 (0,11- 16,20 ng/ml)
Total testosterone, mean $\pm$ SD	303 $\pm$ 83 ng/ ml
25-OH Vitamin D, mean $\pm$ SD	25 $\pm$ 3,2 ng/ml
TSH,median (min-max)	2 (0,6- 5,9 mIU/L)
Free T4 , mean $\pm$ SD	9,8 $\pm$ 1,5 pmol/L
Free T3, mean $\pm$ SD	5,0 $\pm$ 0,7 pmol/L
Serum Calcium , mean $\pm$ SD	9,6 $\pm$ 0,4 mg/dl
Serum Phosphorus, mean $\pm$ SD	3,4 $\pm$ 0,5 mg/dl
Serum Creatinine, mean $\pm$ SD	0,695 $\pm$ 0, 147 mg/dl
Serum Albumin, mean $\pm$ SD	4,54 $\pm$ 0,32 g/L
Serum Alkaline Phosphatase, median (min-max)	65 (45- 222 U/L)
Serum Parathormon, median (min-max)	46 (20-235 pg/ml)
24-hour Urine Calcium mean $\pm$ SD	180 $\pm$ 109 mg/ day
Radius Bone Mineral Density, mean $\pm$ SD	0,555 $\pm$ 0,053 gr/cm <sup>2</sup>
Femur Bone Mineral Density, mean $\pm$ SD	0,960 $\pm$ 0,148 gr/cm <sup>2</sup>
Lumbar Bone Mineral Density, mean $\pm$ SD	0,993 $\pm$ 0,137 gr/cm <sup>2</sup>

# SÖZEL BİLDİRİLER

Table 2. The level of the parathyroid hormone-related peptide in control and study group

Parathyroid hormone-related peptide	Mean $\pm$ standard deviation	P value Between genders	P value Between Groups
Female in control group	336,9 $\pm$ 120 pg/ml	p < 0,001	p = 0,288
Male in control group	450,65 $\pm$ 162,78 pg/ml		
Female in study group	290,62 $\pm$ 111,4 pg/ml	p < 0,001.	
Male in study group	505 $\pm$ 240,4 pg/ml		

# SÖZEL BİLDİRİLER

S 61

## ORAL KONTRASEPTİF TÜRÜ İLAÇ KULLANIMINDA EĞİTİM DÜZEYİ FARKINDALIĞI

YASEMİN ALAN

İZMİR BÜYÜKŞEHİR BELEDİYESİ EŞREFFAŞA HASTANESİ

**Amaç:** Aile Planlaması, çiftlerin ekonomik olanaklarına ve kişisel isteklerine göre çocuk sayısına karar vermele-  
rini ve doğumların hem anne hem de çocuk sağlığına uygun aralıklarla olmasını sağlayan koruyucu bir hizmettir.  
Kontrasepsiyon ve aile planlaması günümüzde tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de giderek önem kazanmak-  
tadır. Hormonal kontraseptiflerin kullanımı, güvenli fertilitite kontrolü sağlamları nedeniyle çok kısa zamanda  
tüm dünyada yaygınlaşmıştır. Bu ilaçlar bugün özellikle Batılı ülkelerde en popüler kontrasepsiyon aracı olarak  
kullanılmaktadır. Araştırmacılar olarak kendi pratiğimizde Oral Kontraseptif (OKS) kullanımı konusunda çekince  
olduğunu görüyorduk. Bu çalışmada amacımız toplumumuzun OKS bakış açısını ve OKS kullanımı ile ilgili çekin-  
celerini ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız; 1 ocak 2019-1 Haziran 2019 tarihleri arasında, kontraseptif yöntem olarak daha  
önce hiç oral kontraseptif kullanmamış, çalışmaya katılmayı kabul eden 70 gönüllü ile yapılmıştır. Gönüllülerle  
yüzyüze görüşülerek sosyo-demografik özellikleri ve OKS ile ilgili bilinç düzeylerini soran anket çalışması yapı-  
ldı. İstatistikler SPSS 15.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı  
istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart sapma ortanca, sıklık, yüzde) kullanıldı .

**Bulgular:** Çalışmaya katılanların yaşları 18 ile 40 yaş arasında değişmekte olup ortalama  $33.76 \pm 9.48$  yıl olduğu  
görülmektedir. Gönüllülerin % 40' ının (n=28) üniversite mezunu olduğu, gelir düzeyi olarak % 54.28 'inin (n=38) ay-  
lık 3000 tl civarında olduğu, %67.1'inin (n=47) evli olduğu ve meslek olarak %67.1'inin (n=47) çalışmadığı ancak eş  
yada alieden birinin çalıştığı gösterilmiştir.Çalışmaya katılan gönüllülerin hiçbirisi daha önce kontrasepsiyon yön-  
temi kullanmadığını belirtmiştir. Üniversite mezunlarında OKS kullanımında çekince sorusuna evet diyen 5 kişi (%  
16,6) , Hayır diyen 23 kişi (%83,4) tespit edilmiştir.Çalışmaya katılan 25 kişi (%35.71) lise- ortaokul mezunu olduğu  
ve bu kişilerde OKS kullanımında çekince sorusuna evet diyen 15 kişi (%60 ) olduğu tespit edildi. İlkokul mezunu  
olan 17 kişi içinde (%24,29) , OKS kullanımında çekince sorusuna evet diyen 12 kişi (%70.58) olduğu tespit edildi.

**Sonuç:** Günümüzde aile planlaması için güvenilir modern yöntemler kullanımı olmasına rağmen ülkemizde çift-  
lerin önemli bir kısmı daha düşük güvenilirliği olan geleneksel yöntemleri kullanmaya devam etmektedir . Eğitim  
düzeyi arttıkça modern kontraseptif yöntemleri tercih etme sıklığının arttığı görülmektedir. Modern kontraseptif  
yöntemleri en fazla kullanan grubun üniversite mezunu kadınların oluşturduğu başka çalışmalarda da bildirilmiş-  
tir. Bizim çalışmamıza katılan üniversite mezunu gönüllülerin % 16.6'sı OKS kullanmak ile ilgili çekincesi oldu-  
nu belirtmiştir. Tüm bu bulgularla katılımcıların OKS ile ilgili detaylı bilgileri olmadığı ve OKS başlamaktan endişe  
duydıkları gözlenmiştir. Sonuç olarak modern ülkelerde sıklıkla kullanılan OKS'lerin toplumumuzda yeteri kadar  
doğru bilinmediğini gözlemledik. Bu konuda kitle iletişim araçları etkin bir biçimde kullanılmalı, eğitim kurumla-  
rında müfredatlarda ders olarak yer alması sağlanmalıdır. Böylesine önemli bir konu ile ilgili sağlık personelleri  
dahil tüm toplumun eğitilmesi büyük önem taşımaktadır.

### YENİ TANI ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA ANKSİYETE, DEPRESYON VE YORGUNLUK ŞİDDETLERİNİN HASTALIK AKTİVİTELERİ İLE İLİŞKİSİ

AYŞE BAHAR KELEŞOĞLU DİNÇER

DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ ROMATOLOJİ KLİNİĞİ

**Amaç:** Romatoid artrit (RA), toplumun %1'inde görülen nedeni bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır.(1) Kronik ağrı, tedavi süresi ve hastalığın gidişatına dair bilinmezlerin varlığı RA hastalarının psikolojik durumlarını da etkilemektedir.(1, 2) Çalışmalarda psikiyatrik hastalıkların RA hastalarında sık olduğu bildirilmiştir.(3) Eş zamanlı depresyon varlığının RA hastalarında %6.4-20 arasında değiştiği, anksiyetenin ise hastaların %21-70'de mevcut olduğu gösterilmiştir.(4) Yorgunluk ise RA hastalarının %40-70'de görülen bir problemdir.(5)

Bu çalışmanın amacı üçüncü basamak sağlık kuruluşunda tanı konulan RA hastalarında anksiyete, depresyon ve yorgunluk şiddetlerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisinin incelenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu kesitsel çalışmaya Ekim 2020- Haziran 2021 tarihleri arasında 2010 ACR/EULAR kriterlerine göre Romatoid Artrit tanısı alan 18 yaş ve üzeri erişkin hastalar dahil edilmiştir.(6) Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, hassas ve şiş eklem sayıları, hasta ve doktor vizüel analog skorları (VAS), komorbiditeleri ve başlanan ilaçlar tanı sırasında kaydedilmiştir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), Tam kan sayımı, serum kreatinin ve transaminaz düzeyleri hasta sisteminden elde edilmiştir. RA hastalık aktivitesi 28 eklem üzerinde Disease Activity Score (DAS)- ESH, DAS28-CRP, Clinical Disease Activity Index (CDAI) ve Simple Disease Activity Index (SDAI) kullanılarak hesaplanmıştır. Hastalara tanı aldıkları sırada Türkçe validasyonları da olan Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği (HADS) (7), Yorgunluk Şiddet Ölçeği (FSS)(8) ve Health Assessment Questionnaire- Disability Index (HAQ-DI) (9) anketleri uygulanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 30 yeni tanı RA hastaları dahil edilmiştir (%50 kadın, ortalama yaş 58.5 yıl). Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. (Tablo 1) Hastaların %23.3'de depresyon ve %36.7'sinde anksiyete şiddetlerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca hastaların %66.7'sinde ciddi yorgunluk olduğu gösterilmiştir. Kadın hastalarda hem anksiyete skorlarının hem de yorgunluk şiddetlerinin erkek hastalardan anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur. (Tablo 2) Bunun yanısıra SDAI ve CDAI ile HADS-D şiddetleri arasında, yine SDAI ve DAS28-ESR ile yorgunluk şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde korelasyon olduğu gösterilmiştir. (Tablo 3) Tüm aktivite belirteçleri ile HAQ-DI arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur.

**Sonuç:** Bu çalışmada literatür ile uyumlu bir şekilde yeni tanı RA hastalarında anksiyete oranlarının depresyona göre daha yüksek olduğu ve yorgunluk şiddetinin de bu hasta grubunda yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca depresyon ve yorgunluk şiddetleri ile RA hastalık aktivitesi arasında da korelasyon olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, RA hastalarının psikolojik durumlarının değerlendirilmesi ideal tedavi için önemli olup tedavinin bir parçası olmalıdır.

# SÖZEL BİLDİRİLER

**Tablo 1:** Romatoid artrit hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Yaş, yıl*	58,5 (42,3-64) (21-73)
Kadın cinsiyet*	15 (50)
Hastalık süresi, ay*	6 (2-8) (1-12)
DM*	2 (6,7)
HT*	3 (10)
Sigara kullanımı*	9 (30)
RF pozitifliği*, 27 hasta verisi	20 (74,1)
CCP pozitifliği*, 27 hasta verisi	20 (74,1)
<b>Tedavi</b>	
Steroid*	26 (86,7)
Metotreksat*	18 (60)
Leflunomid*	7 (23,3)
Sulfasalazin*	2 (6,7)
Hidroksiklorokin*	17 (56,7)
Biyolojik*	4 (13,3)
Tofasitinib*	3 (10)
Tosilizumab*	1 (3,3)
<b>Laboratuvar</b>	
ESH*	11,5 (4,8-18,5) (2-46)
CRP*	5 (1,8-15,2) (0,3-41,7)
VAS hasta* (0-10)	4 (3-7) (1-10)
VAS doktor* (0-10)	2 (1-5) (1-8)
Hassas eklem sayısı*	2 (1-4) (0-18)
Şiş eklem sayısı*	1 (0-2,8) (0-18)
DAS28 ESH*,	3,62 (2,41-4,32) (0,63-6,23)
DAS28 CRP*,	3,99 (3,1-5,21) (1,88-7,95)
SDAI*,	12,5 (6-22,4) (2,3-57,2)
CDAI*,	11,5 (5-21) (2-53)
<b>HADS-A*</b>	8 (5-11,3) (0-15)
normal*	13 (43,3)
sınır*	6 (20)
yüksek*	11 (36,7)
<b>HADS-D*</b>	7 (5-10,3) (0-15)
normal*	17 (56,7)
sınır*	6 (20)
yüksek*	7 (23,3)
FSS*	5,06 (3,22-6,25) (1,44-7)
Ciddi yorgunluk*	20 (66,7)
HAQ-DI*	0,23 (0,04-0,9) (0-1,45)

\*n (%) \*ortanca (IQR) (range)

**Tablo 2:** RA hastalarının HADS, FSS ve HAQ-DI şiddetlerinin cinsiyetlere göre farkları

	Kadın (n=15)	Erkek (n=15)	p değeri
HADS-A*	11 (8-13) (0-15)	7 (3-9) (1-13)	<b>0,045</b>
HADS-D*	8 (1-11) (0-15)	6 (6-10) (2-13)	1,000

# SÖZEL BİLDİRİLER

FSS+	5,11 (4,56-6,5) (3-7)	4,7 (2,89-6) (1,44-6,33)	<b>0,050</b>
HAQ+	0,2 (0-1,05) (0-1,45)	0,25 (0,05-0,7) (0-1,25)	0,793

**Tablo 3:** RA hastalarının hastalık aktivite skorları ile HADS, FSS ve HAQ-DI arasındaki ilişki

	HADS-A		HADS-D		FSS		HAQ-DI	
	Rho	p değeri	Rho	p değeri	Rho	p değeri	Rho	p değeri
<b>DAS ESH</b>	0,058	0,771	0,352	0,066	<b>0,381</b>	<b>0,045</b>	0,523	<b>0,004</b>
<b>DAS CRP</b>	0,116	0,556	0,368	0,054	0,302	0,118	0,470	<b>0,012</b>
<b>SDAI</b>	0,209	0,285	<b>0,412</b>	<b>0,029</b>	<b>0,376</b>	<b>0,048</b>	0,511	<b>0,005</b>
<b>CDAI</b>	0,200	0,307	<b>0,403</b>	<b>0,033</b>	0,364	0,057	0,489	<b>0,008</b>

## Kaynaklar:

1. Jamshidi A-R, Banihashemi AT, Paragomi P, Hasanzadeh M, Barghamdi M, Ghoroghi SJRi. Anxiety and depression in rheumatoid arthritis: an epidemiologic survey and investigation of clinical correlates in Iranian population. 2016;36(8):1119-25.
2. Barlow JH, Cullen LA, Rowe IJPe, counseling. Comparison of knowledge and psychological well-being between patients with a short disease duration ( $\leq$  1 year) and patients with more established rheumatoid arthritis ( $\geq$  10 years duration). 1999;38(3):195-203.
3. Isik A, Koca SS, Ozturk A, Mermi OJCr. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. 2007;26(6):872-8.
4. Pu D, Luo J, Wang Y, Ju B, Lv X, Fan P, et al. Prevalence of depression and anxiety in rheumatoid arthritis patients and their associations with serum vitamin D level. 2018;37(1):179-84.
5. Katz PJCr. Fatigue in rheumatoid arthritis. 2017;19(5):25.
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. 2010;62(9):2569-81.
7. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kultur SJTPD. Hospital Anxiety and Depression Scale Turkish form: validation and reliability study. 1997;8(4):280e7.
8. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z, et al. The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. 2007;30(1):81-5.
9. Küçükdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant AJAC, Research. Issues in cross cultural validity: Example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. 2004;51(1):14-9.

### HER DİYABETİK HASTANIN TANSİYONU ÖLÇÜLMELİ Mİ?

FATİH ESKİN

HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI AD, ÇORUM

**Giriş ve Amaç:** Diyabetes Mellitus (DM), tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de oldukça sık görülen ve kronik dejeneratif komplikasyonlara neden olan bir sendromdur. Ülkemizde 7 milyondan fazla diyabetli hastanın yaşadığı ve TURDEP-II çalışmasına göre 20 yaş üstü nüfusumuzun %13,7'sinde diyabet ve %25,6'sında da hipertansiyon olduğu tespit edilmiştir.

Hipertansiyon (HT), önlenbilir ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan, zamanında ve yeterli şekilde tedavi edilmediği takdirde mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek bir hastalıktır. Hipertansiyon prevalansı, Framingham Çalışmasına göre yetişkinlerde %15-20 olarak saptanmış ve artan yaşla birlikte sıklığında da artış olduğu gösterilmiştir. Hipertansiyon, DM gibi kalp-damar hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve böbrek hastalıkları gibi birçok hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Hipertansiyon, genellikle asemptomatik bir seyir izlediği için hem hastalığın tespit edilmesinde hem de hastaların tedaviye uyumlarında ciddi zorluklarla karşılaşmaktadır.

Bu çalışmada henüz hipertansiyon tespit edilmemiş Tip 2 DM hastalarında hipertansiyon taraması yaparak, diyabetik hastalardaki hipertansiyon sıklığını tespit etmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Dahiliye polikliniğimize başvuran, hipertansiyonu olmayan 450 Tip2 DM lu hastanın yaşı ve diyabet süresi kayıt edildi ve hastaların kan basıncı ölçümleri yapıldı. Kan basıncı ölçümleri, klasik oskültatuar yöntemle ve sol koldan yapıldı. Ölçüm öncesi hastaların en az beş dakika oturur durumda dinlenmeleri sağlandı.

**Bulgular:** Taradığımız 450 Tip2 DM hastanın kan basıncı ölçümleri sonucunda 144 hastada (%32) yeni hipertansiyon tespit edildi. Bu 144 hastanın 82'sinde (%56,9) Evre 1 HT, 45'inde (%31,2) Evre 2 HT ve 17 hastada (%11,8) Evre 3 HT olduğu saptandı (Tablo1). Hipertansiyon tespit edilen ve edilmeyen hastaların yaşları ve diyabet yaşları karşılaştırıldı. Hipertansiyon tespit edilmeyen hastaların yaş ortalaması 52,4 ve diyabet yaş ortalaması 5,1 yıl olmasına karşılık, hipertansiyon tespit edilen hastaların yaş ortalaması 62 ve diyabet yaş ortalaması 7,4 yıl olarak tespit edildi (Tablo2). Hipertansiyon tespit edilen hastaların hipertansiyon evresine göre yaşlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

**Tablo1: HT tespit edilen hastaların evrelere göre oranları**

	Taranan Tip2 DM Hastası (n:450)	
	HT tespit edilen (n:144) %32	HT tespit edilmeyen (n:306) %68
Evre 1 HT	%56,9 (n:82)	
Evre 2 HT	%31,2 (n:45)	
Evre 3 HT	%11,8 (n:17)	

**Tablo2: HT tespit edilen ve edilmeyen hastaların yaş ve diyabet yaşı ortalamaları**

	HT tespit edilen hastalar	HT tespit edilmeyen hastalar
Yaş ortalaması (yıl)	62	52,4
Diyabet yaşı ortalaması (yıl)	7,4	5,1

**Tartışma:** Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hem Tip2 DM hem de hipertansiyon oldukça sık görülen ve gün geçtikçe de prevalansı artan kronik hastalıklardır. Bu iki kronik hastalık çoğu zaman asemptomatik olabildiği için hem tespit edilmeleri hem de hastaların tedavi uyumlarında ciddi zorluklarla karşılaşmaktadır. Kardiyovasküler, serebrovasküler ve renal bozukluklar gibi ciddi komplikasyonlara yol açarak önemli mortalite ve morbidite sebebi



# SÖZEL BİLDİRİLER

olmaları nedeniyle bu hastaların tespit edilmesi ve tedavilerinin düzenlenerek regülasyonlarının sağlanması önem arz etmektedir. Tip2 DM hastalarının hipertansiyon taraması çalışmamızın sonuçları bize gösterdi ki diyabetik hasta popülasyonunda yeni hipertansiyon tespit edilme oranları oldukça yüksek. Çalışmadan çıkardığımız bir diğer sonuç ise Tip2 DM hastalarında yeni hipertansiyon tespit edilme oranları hem hasta yaşı hem de diyabet yaşı ile orantılı olarak artmaktadır. Bu nedenle ileri yaşlı ve uzun süredir diyabeti olan hastaların hipertansiyon açısından özellikle değerlendirilmeleri gerekmektedir.

**Sonuç:** Diyabet ve hipertansiyon, dünya genelinde prevalansı oldukça yüksek, ciddi komplikasyonlarla sonuçlanabilen ve birçok hastada asemptomatik seyredebildiği için henüz tespit edilememiş oldukça fazla hastanın olduğu kronik hastalıklardır. Çalışmamızda da diyabetik hasta popülasyonunun taramasında %32 gibi yüksek bir oranda yeni hipertansiyon hastası tespit ettik. Tek başlarına önemli morbidite ve mortalite sebebi olan bu iki hastalığın bir arada olmasının morbidite ve mortalitede ciddi artışa yol açacağı da aşikardır. Bu nedenle diyabet ve hipertansiyon birlikteliğinin olup olmadığının tespiti son derece önemlidir. Semptom tariflemese bile her Tip2 DM hastasının rutin kontrollerinde hipertansiyon açısından değerlendirilmesinin gerekliliği, bu çalışmamızdan çıkaracağımız en önemli sonuçtur. Biz hekimlere düşen görev de, diyabeti olan her hastanın kan basıncı ölçümlerini rutin olarak yapmak ve hastaları kendi kan basıncı kontrollerini yaptırmalarının gerekliliği konusunda bilinçlendirmek olacaktır.

### AS A TREATMENT MODALITY “CONTINUOUS DIALYSIS” TO TREAT METFORMIN TOXICITY?

JEHAT KILIÇ

DIYARBAKIR GAZI YAŞARGIL EDUCATION RESEARCH HOSPITAL, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE

**Case presentation:** In this case, we are presenting 26-year-old young patients, who took 60-gram metformin plus 900 mg pioglitazone, presenting with abdominal pain, nausea, confusion, and lethargy. And lactic acidosis was treated with continuous hemodialysis >15 hours. Our aim, in this case, is to highlight the importance of continuous hemodialysis in the treatment of metformin poisoning.

**Discussion:** Metformin is an oral antidiabetic drug which is used as a first line treatment in the treatment of DM. Metformin poisoning is a rare condition seen by clinicians. One of the severe side effects of metformin poisoning is lactic acidosis and it can be fatal without on-time treatment due to acidosis-related complications.

**Conclusion:** Metformin toxication is a rare condition seen in clinical practice. Metformin associated lactic acidosis is one of the expected complication. The continous dialysis can be effective to treat the lactic acidosis caused by metformin toxication.

#### What’s already known about this topic?

Lactic acidosis might be caused by metformin toxicity. Without on-time treatment for metformin toxicity, it can cause life-threatening condition.

#### What does this article add?

The treatment of hemodialysis, especially continous hemodialysis, might be beneficial to treat the patients with metformin toxicity.

**Key words:** Metformin Toxicity, Dialysis, Lactic acidosis

**Introduction:** Metformin is an oral anti-diabetic drug, which is a biguanide used to treat Diabetes Mellitus(1). Biguanides can be used as a monotherapy or combination with other drugs. Metformin increases the sensitivity of insulin, decreases the output of glucose from the liver, and increases the uptake of glucose by muscles(2). Common side effects are gastrointestinal such as metallic taste, bloating, abdominal discomfort, nausea, mild anorexia, and diarrhea(2). And one of the major side effects of metformin is lactic acidosis(3).

**Case :** A 26-year-old young patient after digesting 60 g metformin plus 900 mg pioglitazone for the suicidal purpose was admitted to the emergency ward. He presented with abdominal pain and discomfort, nausea, agitation, confusion, and lethargy 3 hours after digestion of drugs. His vital signs were as follows: blood pressure:115/85, pulse:110 beat/min, respiratory rate: 18 RR/min, oxygen saturation in room air: 96%. His laboratory results were glucose:123 mg/dL, creatinine:1,75 mg/dL, urea:27 mg/dL, alanine transferase(ALT):29 U/L, aspartate transferase(AST):17 U/L. Arterial blood gas (ABG) analysis showed acidosis pH:7.15, which was caused by elevated lactate levels. The lactate level was 7,8 mmol/L. The anion gap was calculated at 11 mmol/L(6 hours after the suicide attempt)(Table 1). The patient was transferred to the intensive care unit(ICU). At the time of admission to ICU, confusion, and lethargy worsened and blood glucose levels lowered to 64 mg/dL. IV dextrose (1 g/kg) was administered. IV saline was administered due to polyuria. A central venous catheter was performed and continuous dialysis was initiated. Hemodialysis was performed with Fresenius 4008 S device, 1.5 m<sup>2</sup> high-flux FX-60 membrane (Fresenius), 300 ml/min blood flow rate, 500 mL/min dialysis fluid rate, 32 mmol/L bicarbonate, without ultrafiltration. At the 4th hour of dialysis, the patient was more oriented and cooperated. Continous dialysis was performed for

# SÖZEL BİLDİRİLER

15 hours. Lactate levels lowered and at the 48th hours following admission to ICU, lactate levels were completely normalized. The patient was discharged 3 days after admission to the hospital.

**Table 1: The results of ABG**

ABG following suicide attempt	pH	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	Lactate (mmol/L)	Base Excess (BE) (mmol/L)
6th hour (ABG at the time of admission)	7,15	48,5	13,8	7,8	-11
11th hours (2 hours after initiation of dialysis)	7,11	50,8	13,2	20	-12,2
14th hour	7,25	45,1	17,8	12,2	-6,7
17th hour	7,38	40,3	23,3	7,2	-0,7
20th hour	7,46	34,7	25,4	6	1,2
22th hour	7,40	32,9	21,5	7,9	-3,9
24th hour (After 15-hour dialysis)	7,40	38,3	23,5	6,7	-0,7
48th hour	7,40	44,8	26,5	1,8	3

**Discussion:** Metformin is an oral anti-diabetic drug used in the treatment of type 2 DM as a first-line treatment. It is absorbed from the upper part of the intestine and is excreted unmetabolized from the kidney via transporters in the proximal tubules. Elimination of metformin from the kidney takes 5 hours in those who have good renal function. But it can be accumulated in patients with acute or chronic kidney disease[4]. One of the major complications of metformin is lactic acidosis despite the fact that it is rarely seen in patients with normal kidney function. Lactic acidosis is generally seen in patients with glomerular filtration rate lower than 30 mm/min. Moreover, It can be also seen in patients with metformin poisoning[5-6].

Metformin-associated lactic acidosis(MALA) is a rare condition. Without diagnosis and on-time treatment, it might have detrimental consequences. The diagnosis of MALA is based on lactic acidosis following metformin exposure. Metformin levels assessment is not easy and available in most centers. And because metformin is mostly intracellular toxin, measuring levels of metformin has no value to diagnose MALA[7].

The mainstay of MALA treatment is supportive. Gastrointestinal clearing with activated charcoal and treatment with sodium bicarbonate or hemodialysis are suggested. The treatment is to remove the offending agent, balance acid-base status in the normal range, and buffer to acidosis by removing lactate through dialysis. Although removal of metformin by dialysis is uncertain due to high volume (63-646 l/kg) and it is mostly intracellular toxin, dialysis has importance to treat the complications of lactic acidosis[7-8].

In one of the biggest studies conducted by Peter and et al., there was no significant difference in dialyzed and undialyzed MALA patients in terms of mortality. But the patients in the dialyzed group had the higher simplified acute physiology score II (SAPSII) and need for vasopressor compared to undialyzed group. Dialyzed group were more disadvantaged compared to undialyzed group in terms of SAPS II and the need for vasopressor. Because of these two factors, there was no difference in terms of mortality between the two groups. This indicates that dialysis might be beneficial in the treatment of MALA[7].

**Conclusion:** Continuous dialysis might be beneficial in patients with MALA not to remove the metformin but especially to treat the lactic acidosis, which might be detrimental and life-threatening.

# SÖZEL BİLDİRİLER

## Data Availability Statement

All datasets are available from the corresponding author upon reasonable request.

## References

1. Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12:553.
2. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334:574.
3. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD002967.
4. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, Furlong TJ, Greenfield JR, Greenup LC, Kirkpatrick CM, Ray JE, Timmins P, Williams KM. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Feb;50(2):81-98.
5. Bailey CJ, Wilcock C, Day C. Effect of metformin on glucose metabolism in the splanchnic bed. *Br J Pharmacol* 1992; 105:1009.
6. Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, et al. Metformin accumulation: lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52:129.
7. Peters N, Jay N, Barraud D, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care.* 2008;12(6):R149. doi:10.1186/cc7137
8. Ayoub P, Héту PO, Cormier M, et al. Toxicokinetics of Metformin During Hemodialysis. *Kidney Int Rep.* 2017;2(4):759-762. Published 2017 Mar 7. doi:10.1016/j.ekir.2017.02.017

# SÖZEL BİLDİRİLER

## A

ACIBUCU, FETTAH	156
AÇIKGÖZ, ÖZGÜR	278
ADA, SİBEL	524
AKAR, ALİ	405
AKBAŞ, ENVER	131
AKBOSTANCI, CENK	443
AKBUĞA, KÜRŞAT	206
AKSOY, HİLAL	427, 453
AKTEPE, OKTAY HALİT	493
AKYOL, ONAT	475, 477
ALADAĞ, MURAT	240
ALAN, MURAT	241
ALAN, YASEMİN	379, 540
ALARSLAN, PINAR	294
ALICI, CANSU	427
ALP, ALPER	420
ALTUNAL, ÇETİN	87
ALTUNAN, BENGÜ	479
ARĞUN, DERYA	99
ARMAĞAN, BERKAN	61
ASLAN, MAHMUT	454
ATAMAN TAŞAN, DEMET	473
ATAY, AHMET ENGİN	492
ATAY, BENNUR	492
ATBAŞ, CANSU	77
AYAZ, TESLİME	457, 459, 460
AYDEMİR, MUSTAFA	251, 432, 438
AYDIN, FATİH	425
AYHAN BAŞER, DUYGU	427

## B

BARDAK, SELÇUK	460
BARKUT, KEMAL	466
BAŞ, ARZU OKYAR	38, 533
BAŞGÖZ, BİLGİN BAHADIR	63
BEYAZAL POLAT, HATİCE	457, 459, 460
BEYAZ, ŞENGÜL	531
BİLEN, ARZU	34
BIŞKİNER, ENES BERK	427
BOZKAYA, HAKAN	515
BULUT BATUR, ÜLKÜ	446

## C

CANKURTARAN, MUSTAFA	427, 481
CEYLAN, SERDAR	481, 482
CİNEL, MURAT	533
COŞKUN, MERİÇ	220

## Ç

ÇAM, MUSTAFA	480
ÇAVUŞOĞLU, ÇAĞATAY	69
ÇELİK, OSMAN	461
ÇETİNKAYA, DAMLA	97
ÇETİNKAYA TEZER, DAMLA	500
ÇİĞİLOĞLU, AHMET	402

## D

DEMİREL, NACİYE	260
DEMİR, MEHMET EMİN	478
DEMİR, MUHAMMED TAHA	352
DEMİR, ÖZGÜR	533
DEMİR, SERKAN	500
DENİZ, ÇIĞDEM	485
DENİZ, OLGUN	266
DİKMEER, AYŞE	44
DİŞLİ, KÜRŞAT	457
DOĞAN, TOLGA	356
DOĞAN VARAN, HACER	190
DOĞU, BURCU BALAM	481
DOLHAN, SANİYE	513
DÖNER GÜNER, PINAR	453
DUMAN, FULYA	168
DURCAN, EMRE	122
DURCAN, GİZEM	178
DÜLGER, SERKAN	339

## E

EFENDİOĞLU, EYYÜP MURAT	430
ERCAN, ZAFER	478
ERDEN, ESRA	515
ERDOĞAN, MURAT	245
ERDOĞAN, UFUK İŞILAY	509
ERGİN BETON, ÖZLEM	284, 443
ESKİN, FATİH	544
EŞME, MERT	226

## F

FİDANCI, İZZET	427
----------------	-----

## G

GIYBELİ, DİLEK	105
GÖKÇENOĞLU, HÜSEYİN	455
GÖZÜTOK, VUSALE	492
GÜL TÜRK, SEMA	314
GÜNER OYTUN, MERVE	229
GÜNGÖR DOĞAN, İPEK	200, 500
GÜR, CEREN	84, 492
GÜRCÜ, SİNEM	503

## H

HAKVERDİ, ALİ ULVİ	486
HALİL, MELTEM GÜLHAN	481

## I

ILGAR, MEHTAP	409
IRMAK, ŞENAY	505

## İ

İLERİ, İBRAHİM	197
----------------	-----

## K

KAFES, HABİBE	189
KAHYAOĞLU, ZEYNEP	389
KALYONCU, UMUT	413

KANTARCI, UMUT HASAN	375
KAPLAN, MUSTAFA	254
KARAARSLAN CENGİZ, ÖZLEM	287
KARABULUT, ALPASLAN	30, 428
KARABULUT, LAİKA	524
KARANDERE, FARUK	472
KARCI, EBRU	118
KAYACAN ERDOĞAN, ESRA	140
KAYA GÖK, AYFER	455, 461, 474
KAYHAN KOÇAK, FATMA ÖZGE	146
KELEŞOĞLU DİNÇER, AYŞE BAHAR	53, 541
KESKİN, LEZAN	409
KILIÇ, JEHAT	546
KILIÇTAŞ, BİLGE ŞAH	457
KILINÇ BALCI, ELÇİN	505
KIRAÇ UTKU, İREM	490
KİMYON, UĞUR	360
KİRAZ, SEDAT	413
KOCA, MELTEM	215
KOÇ OKUDUR, SAADET	499
KOÇ, SÜMEYYE	344
KONUR, KAMİL	457, 459
KOYUNCU, SEMA	472
KÜÇÜK, AHMET	23, 418

## M

MALÇOK, ÜMİT ALİ	405
MERCANTEPE, FİLİZ	163
METİN, OLGA	515
MUNGAN, SEMRA Ö.	318
MURAT, BEKTAŞ	425
MURAT, SELDA	425

## O

OFLAZ, ASENA MERVE	427
OKAY ÖZGEYİK, MÜFİDE	238
OKUYUCU, E. ESRA	144

## Ö

ÖCEK, LEVENT	211
ÖCEK, ÖZGE	267
ÖZBABALIK ADAPINAR, DEMET	412
ÖZCAN, TEHVİDE BİLGİN	505
ÖZDEMİR, BAHAR	426
ÖZDEMİR, BETÜL SULTAN	427
ÖZDEMİR, ERDOĞAN	473
ÖZDEMİR, ERMAN	473
ÖZDEMİR, PINAR	473
ÖZDEMİR, SONAY	449
ÖZER, MELEK	524
ÖZGEYİK, MEHMET	421, 424, 425
ÖZKARA, EMRE	501
ÖZTÜRK, DÜRYE	110
ÖZTÜRK, SEMRA	324
ÖZTÜRK, YELDA	385
ÖZÜTÜRK, BENGÜ	455

# DİZİN

## P

PAŞAOĞLU, HÜSNİYE ESRA	505, 513
PEYNİRCİ, HANDE	193
PİLTEN, SAADET	492

## S

SADAL BENZER, EMİNE	505
SAĞLAM, EMEL	492
SARI, ALPER	32
SAVAŞ, BERNA	515
SELÇUK, ALİ	27
SEVİMLİ, FERDA	152
SEVİNÇ, MUSTAFA	258
SOYSAL, PINAR	499

## Ş

ŞAHİN, SERDAR	336
ŞEHİRLİOĞLU, SERPİL	474, 475, 477
ŞEN, SUAT	342
ŞİMŞEK, YASİN	383

## T

TAŞAR, PINAR TOSUN	298
TAŞKIN, UĞUR	365
TAŞKIRAN, BENGÜR	56
TAZEGÜL, GÖKHAN	183
TİMUR, ÖZGE	273
TOKUÇOĞLU, FİGEN	157
TOPELİ İSKİT, ARZU	493
TOPKAN, ERKAN	418
TOZAN, EMİNE NUR	477
TUNA DOĞRUL, RANA	308
TURGAY YILDIRIM, ÖZGE	424
TUTAL GÜRSOY, GÖRKEM	187
TUZCU, ZEYNEP	509
TÜRKER, KAMURAN	201, 505, 507, 509, 511, 513
TÜRKMEN, ÜLKÜ AYGEN	455, 461, 474

## U

UNCU, GÜLGÜN	412
URHAN, M. EMRE	128
UZUN USLU, PINAR	304

## Ü

ÜNAL, AYSUN	46, 479, 485
ÜNSAL, PELİN	290

## V

VARAN, ÖZKAN	282, 413
--------------	----------

## Y

YEŞİLLİK, SAİT	311
YETİM, ÇAĞCIL	72, 486
YILDIRIM, FUNDA	175
YILDIRIM, İLKAY	511
YILDIZ, PINAR	296, 501
YILDIZ, PINAR	503
YILMAZ, ÖZGÜR	490
YÜRÜYEN, MEHMET	214

## KONGRE SEKRETERYASI



**Prof. Dr. Burcu Balam Doğu**

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi  
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**